Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 198 del 26 agosto 1998 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Mercoledì, 26 agosto 1998** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 144

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 31 luglio 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale per uso umano: «TASMAR». (Decreto UAC/C n. 32).

DECRETO MINISTERIALE 31 luglio 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale per uso umano: «ZYPREXA». (Decreto UAC/C n. 33).

Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 198 del 26 agosto 1998 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Mercoledì, 26 agosto 1998** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 144

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 31 luglio 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale per uso umano: «TASMAR». (Decreto UAC/C n. 32).

DECRETO MINISTERIALE 31 luglio 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale per uso umano: «ZYPREXA». (Decreto UAC/C n. 33).

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 31 luglio 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «TASMAR tolcapone». (Decreto UAC/C n. 32).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/97/044/001 - TASMAR - 100 mg - compressa film rivestita - 30 compresse in blister uso orale;

EU/1/97/044/002 - TASMAR - 100 mg - compressa film rivestita - 60 compresse in blister uso orale;

EU/1/97/044/003 - TASMAR - 100 mg - compressa film rivestita - 100 compresse in flaconi di vetro uso orale;

EU/1/97/044/004 - TASMAR - 200 mg - compressa film rivestita - 30 compresse in blister uso orale;

EU/1/97/044/005 - TASMAR - 200 mg - compressa film rivestita - 60 compresse in blister uso orale;

EU/1/97/044/006 - TASMAR - 200 mg - compressa film rivestita - 100 compresse in flaconi di vetro uso orale.

Titolare A.I.C.: Roche Registration Ltd - 40, Broadwater Road - Welwyn Garden City - Hertfordshire AL7 3AY - UK.

IL DIRIGENTE GENERALE

DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 27 agosto 1997, n. C (97) 2757 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Tasmar tolcapone»;

Vista la decisione della Commissione europea del 22 gennaio 1998, n. C(98)173, recante la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Tasmar tolcapone» notificata alla Repubblica italiana il 26 gennaio 1998 e pervenuta a questa amministrazione il 25 febbraio 1998;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE»;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993 n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1 comma 41 della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 24 giugno 1998 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica la confezione da 30 cpr da 100 mg della specialità medicinale in classse «A»;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «Tasmar tolcapone», debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 31 luglio 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «TASMAR tolcapone». (Decreto UAC/C n. 32).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/97/044/001 - TASMAR - 100 mg - compressa film rivestita - 30 compresse in blister uso orale;

EU/1/97/044/002 - TASMAR - 100 mg - compressa film rivestita - 60 compresse in blister uso orale;

EU/1/97/044/003 - TASMAR - 100 mg - compressa film rivestita - 100 compresse in flaconi di vetro uso orale;

EU/1/97/044/004 - TASMAR - 200 mg - compressa film rivestita - 30 compresse in blister uso orale;

EU/1/97/044/005 - TASMAR - 200 mg - compressa film rivestita - 60 compresse in blister uso orale;

EU/1/97/044/006 - TASMAR - 200 mg - compressa film rivestita - 100 compresse in flaconi di vetro uso orale.

Titolare A.I.C.: Roche Registration Ltd - 40, Broadwater Road - Welwyn Garden City - Hertfordshire AL7 3AY - UK.

IL DIRIGENTE GENERALE

DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 27 agosto 1997, n. C (97) 2757 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Tasmar tolcapone»;

Vista la decisione della Commissione europea del 22 gennaio 1998, n. C(98)173, recante la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Tasmar tolcapone» notificata alla Repubblica italiana il 26 gennaio 1998 e pervenuta a questa amministrazione il 25 febbraio 1998;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE»;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993 n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1 comma 41 della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 24 giugno 1998 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica la confezione da 30 cpr da 100 mg della specialità medicinale in classse «A»;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «Tasmar tolcapone», debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «TASMAR tolcapone» - nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

TASMAR - 100 mg - compressa film rivestita - 30 compresse in blister uso orale - n. 033280025/E (in base 10) 0ZRN0F (in base 32);

TASMAR - 100 mg - compressa film rivestita - 60 compresse in blister uso orale - n. 033280037/E (in base 10) 0ZRN15 (in base 32);

TASMAR - 100 mg - compressa film rivestita - 100 compresse in flaconi di vetro uso orale - n. 033280049/E (in base 10) 0ZRN1K (in base 32);

TASMAR - 200 mg - compressa film rivestita - 30 compresse in blister uso orale - n. 033280064/E (in base 10) 0ZRN20 (in base 32);

TASMAR - 200 mg - compressa film rivestita - 60 compresse in blister uso orale - n. 033280076/E (in base 10) 0ZRN2D (in base 32);

TASMAR - 200 mg - compressa film rivestita - 100 compresse in flaconi di vetro uso orale - n. 033280088/E (in base 10) 0ZRN2S (in base 32).

Titolare A.I.C.: Roche Registration Ltd - 40, Broadwater Road - Welwyn Garden City - Hertfordshire AL7 3AY - UK.

Art. 2.

Il prezzo della specialità medicinale TASMAR tolcapone, derivante dalla contrattazione dell'azienda con il Ministero della sanità è fissato come segue:

TASMAR - 100 mg - compressa film rivestita - 30 compresse in blister uso orale - n. 033280025/E (in base 10) 0ZRN0F (in base 32) - classe «A» al prezzo ex factory di L. 56.167 + IVA, prezzo al pubblico L. 92.700 compreso IVA;

TASMAR - 100 mg - compressa film rivestita - 60 compresse in blister uso orale - n. 033280037/E (in base 10) 0ZRN15 (in base 32) - classe «C»;

TASMAR - 100 mg - compressa film rivestita - 100 compresse in flaconi di vetro uso orale - n. 033280049/E (in base 10) 0ZRN1K (in base 32) - classe «C»;

TASMAR - 200 mg - compressa film rivestita - 30 compresse in blister uso orale - n. 033280064/E (in base 10) 0ZRN20 (in base 32) - classe «C»;

TASMAR - 200 mg - compressa film rivestita - 60 compresse in blister uso orale - n. 033280076/E (in base 10) 0ZRN2D (in base 32) - classe «C»;

TASMAR - 200 mg - compressa film rivestita - 100 compresse in flaconi di vetro uso orale - n. 033280088/E (in base 10) 0ZRN2S (in base 32) - classe «C».

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere mensilmente al Ministero della sanità i dati di consumo e di spesa.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Roche Registration Ltd 40, Broadwater Road Welwyn Garden City Herfordshire AL7 3AY UK titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 31 luglio 1998

Il capo del dipartimento: MARTINI

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasmar 100 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tasmar 100 mg si presenta sotto forma di compresse rivestite da film, contenenti 100 mg di tolcapone

3. FORMA FARMACEUTICA

Tasmar 100 mg è una compressa rivestita da film di colore da giallo pallido a giallo chiaro, esagonale, biconvessa. Su una superficie è inciso "ROCHE" e "100".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Poiché Tasmar è da utilizzarsi solo in associazione con levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa, le informazioni relative alla prescrizione di queste preparazioni contenenti levodopa sono anche valide *quando queste preparazioni sono utilizzate* insieme a Tasmar.

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tasmar è indicato in terapia di associazione con levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa in pazienti affetti da morbo di Parkinson, che non possono essere stabilizzati con tali terapie, specialmente pazienti fluttuanti con fenomeno da deterioramento di fine dose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modalità di somministrazione

Tasmar viene somministrato per via orale tre volte al giorno. La prima dose giornaliera di Tasmar deve essere assunta insieme alla prima dose giornaliera della preparazione contenente levodopa e le dosi successive devono essere somministrate a distanza di circa 6 e 12 ore dalla prima dose.

Tasmar puó essere assunto ai pasti o lontano dai pasti (vedere Proprietá farmacocinetiche - Sezione 5.2).

Le compresse di Tasmar sono rivestite da film e devono essere deglutite intere perchè tolcapone ha un sapore amaro.

Tasmar puó essere associato a tutte le formulazioni di levodopa/benserazide e di levodopa/carbidopa (vedere anche Interazioni con altri farmaci ed interazioni di qualsiasi altro genere - Sezione 4.5).

Posologia

La terapia con Tasmar deve essere iniziata con 100 mg tre volte al giorno. Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti trattati con dosi giornaliere di levodopa superiori a 600 mg e dei pazienti con discinesie di entità moderata o grave, hanno richiesto una riduzione della dose giornaliera di levodopa. Iniziando la terapia con Tasmar, la decisione se diminuire la posologia di levodopa va presa tenendo in considerazione questi fattori e la sensibilità del paziente alle variazioni di dosaggio delle preparazioni di levodopa. Negli studi clinici la riduzione media della dose giornaliera di levodopa è stata del 30% circa in quei pazienti che hanno richiesto un aggiustamento della dose di levodopa.

Durante il trattamento con Tasmar, la dose di levodopa assunta dal paziente deve essere aggiustata in modo da ottimizzare il beneficio clinico della terapia di associazione.

Una volta stabilizzata la dose di levodopa, se sulla base del parere del medico, si può prevedere un ulteriore beneficio clinico senza effetti collaterali dopaminergici limitanti, si può provare ad aumentare la dose di Tasmar a 200 mg tre volte al giorno. Dopo avere aumentato la dose di Tasmar a 200 mg tre volte al giorno, può essere necessaria una ulteriore riduzione della dose di levodopa.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasmar 100 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tasmar 100 mg si presenta sotto forma di compresse rivestite da film, contenenti 100 mg di tolcapone

3. FORMA FARMACEUTICA

Tasmar 100 mg è una compressa rivestita da film di colore da giallo pallido a giallo chiaro, esagonale, biconvessa. Su una superficie è inciso "ROCHE" e "100".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Poiché Tasmar è da utilizzarsi solo in associazione con levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa, le informazioni relative alla prescrizione di queste preparazioni contenenti levodopa sono anche valide quando queste preparazioni sono utilizzate insieme a Tasmar.

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tasmar è indicato in terapia di associazione con levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa in pazienti affetti da morbo di Parkinson, che non possono essere stabilizzati con tali terapie, specialmente pazienti fluttuanti con fenomeno da deterioramento di fine dose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modalità di somministrazione

Tasmar viene somministrato per via orale tre volte al giorno. La prima dose giornaliera di Tasmar deve essere assunta insieme alla prima dose giornaliera della preparazione contenente levodopa e le dosi successive devono essere somministrate a distanza di circa 6 e 12 ore dalla prima dose.

Tasmar puó essere assunto ai pasti o lontano dai pasti (vedere Proprietá farmacocinetiche - Sezione 5.2).

Le compresse di Tasmar sono rivestite da film e devono essere deglutite intere perchè tolcapone ha un sapore amaro.

Tasmar puó essere associato a tutte le formulazioni di levodopa/benserazide e di levodopa/carbidopa (vedere anche Interazioni con altri farmaci ed interazioni di qualsiasi altro genere - Sezione 4.5).

Posologia

La terapia con Tasmar deve essere iniziata con 100 mg tre volte al giorno. Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti trattati con dosi giornaliere di levodopa superiori a 600 mg e dei pazienti con discinesie di entità moderata o grave, hanno richiesto una riduzione della dose giornaliera di levodopa. Iniziando la terapia con Tasmar, la decisione se diminuire la posologia di levodopa va presa tenendo in considerazione questi fattori e la sensibilità del paziente alle variazioni di dosaggio delle preparazioni di levodopa. Negli studi clinici la riduzione media della dose giornaliera di levodopa è stata del 30% circa in quei pazienti che hanno richiesto un aggiustamento della dose di levodopa.

Durante il trattamento con Tasmar, la dose di levodopa assunta dal paziente deve essere aggiustata in modo da ottimizzare il beneficio clinico della terapia di associazione.

Una volta stabilizzata la dose di levodopa, se sulla base del parere del medico, si può prevedere un ulteriore beneficio clinico senza effetti collaterali dopaminergici limitanti, si può provare ad aumentare la dose di Tasmar a 200 mg tre volte al giorno. Dopo avere aumentato la dose di Tasmar a 200 mg tre volte al giorno, può essere necessaria una ulteriore riduzione della dose di levodopa.

La dose terapeutica massima di 200 mg tre volte al giorno non deve essere superata poichè non c'è evidenza di un'efficacia clinica aggiuntiva a dosi più alte.

Pazienti con insufficienza renale o epatica: (vedere anche Proprietá farmacocinetiche - Sezione 5.2).

Nei pazienti affetti da insufficienza epatica moderata la dose di Tasmar non deve essere portata a 200 mg tre volte al giorno.

Non è richiesto alcun adattamento posologico nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (clearance della creatinina ≥30 ml/min).

4.3 Controindicazioni

Tasmar è controindicato in quei pazienti con ipersensibilità nota al tolcapone o ad altri suoi componenti.

Tasmar non deve essere somministrato in associazione con inibitori non selettivi delle monoammino-ossidasi (MAO) (per esempio fenelzina e tranilcipromina). L'associazione di inibitori delle MAO-A e delle MAO-B è equivalente all'inibizione non selettiva delle MAO, quindi essi non devono essere somministrati insieme a Tasmar e preparazioni contenenti Levodopa. Gli inibitori selettivi delle MAO-B, non devono essere utilizzati a dosi più alte di quella raccomandata (ad esempio 10 mg al giorno per la selegilina), quando associati al Tasmar (vedere anche Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere - Sezione 4.5).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Discinesia, nausea ed altri effetti collaterali associati alla terapia con levodopa: i pazienti possono avere una esacerbazione degli effetti collaterali associati alla terapia con levodopa. Questi effetti possono spesso essere mitigati diminuendo la dose di levodopa (vedere Posologia - Sezione 4.2).

Diarrea: Negli studi clinici, la diarrea si è sviluppata nel 16% e 18% dei pazienti che hanno ricevuto rispettivamente Tasmar 100 mg e 200 mg, in confronto all'8% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. La diarrea associata a Tasmar iniziava solitamente 2-4 mesi dopo l'inizio del trattamento. La diarrea ha condotto alla sospensione del trattamento da parte del 5% e 6% dei pazienti trattati rispettivamente con Tasmar 100 mg e 200 mg, in confronto all'1% dei pazienti che ricevono placebo.

Aumento delle transaminasi epatiche: Si raccomanda di valutare le transaminasi epatiche prima di iniziare la terapia con Tasmar e mensilmente per i primi 6 mesi. Se si decide di continuare la terapia, nonostante l'aumento delle transaminasi occorre un monitoraggio completo e più frequente della funzionalità epatica. La terapia deve essere interrotta se il livello delle ALT supera di 5 volte il limite superiore di normalità o se subentra un ittero conclamato.

Sindrome maligna da neurolettici: Questa sindrome è caratterizzata da rigidità, febbre elevata e da alterazioni dello stato di coscienza, con un aumento della creatinin fosfochinasi sierica (CPK). E' stata segnalata in seguito a notevoli riduzioni di farmaci anti-Parkinson. Se dopo aver sospeso Tasmar dovessero comparire i sintomi, il medico deve prendere in considerazione l'incremento della dose di levodopa del paziente. La sindrome maligna da neurolettici e la sindrome serotoninergica potrebbero essere correlate e quindi farmaci che aumentino l'attività serotoninergica cerebrale potrebbero essere responabili di questa sintomatologia.

Interazione con la benserazide: a causa di una interazione tra alte dosi di benserazide e tolcapone (che risulta in un ulteriore aumento dei livelli di benserazide), il sanitario deve essere attento alla comparsa di eventi avversi dose-dipendenti, fino a che non sia acquisita ulteriore esperienza (vedere anche Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere - Sezione 4.5)

Inibitori delle MAO-A: Non sono disponibili dati sull'associazione tra Tasmar ed inibitori delle MAO-A, quindi questa associazione deve essere usata con cautela.

Intolleranza al lattosio: Ogni compressa contiene 7,5 mg di lattosio; è probabile che questa quantità non sia sufficiente ad indurre sintomi di intolleranza al lattosio.

Popolazioni particolari: Cautela è richiesta nel trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica e renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Non sono disponibili informazioni relative alla tollerabilità di tolcapone in queste popolazioni.

Insufficienza epatica: vedere Proprieta farmacocinetiche - Sezione 5.2

Insufficienza renale: vedere Proprieta farmacocinetiche - Sezione 5.2

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Legame con le proteine: Anche se il tolcapone si lega in gran parte alle proteine plasmatiche, studi in vitro indicano che, a concentrazioni terapeutiche, tolcapone non spiazza il warfarin, la tolbutamide, digitossina e fenitoina dai loro siti di legame.

Farmaci metabolizzati dalle catecol-O-metiltransferasi (COMT): Tolcapone puó influenzare la farmacocinetica di farmaci metabolizzati dalle COMT. Non si sono osservati effetti sulla farmacocinetica della carbidopa, substrato delle COMT. E' stata osservata una interazione con la benserazide, che potrebbe portare ad un aumento del livello della benserazide e del suo metabolita attivo. L'importanza dell'effetto era dipendente dalla dose di benserazide. Le concentrazioni plasmatiche di benserazide, osservate dopo l'associazione di tolcapone e 25 mg di benserazide/levodopa, erano ancora all'interno dell'intervallo di valori osservati con la sola somministrazione di benserazide/levodopa. D'altra parte, dopo l'associazione di 50 mg di benserazide/levodopa e tolcapone, le concentrazioni plasmatiche di benserazide potevano salire sopra i livelli normalmente osservati con la sola somministrazione di levodopa/benserazide. Non sono stati valutati gli effetti del tolcapone sulla farmacocinetica di altri farmaci metabolizzati dalle COMT quali α-metildopa, dobutamina, apomorfina, adrenalina e isoprenalina. Il sanitario dovrá essere attento alla comparsa di eventi avversi causati dal potenziale aumento dei livelli plasmatici di questi farmaci, quando somministrati con Tasmar.

Effetto del tolcapone sul metabolismo di altri farmaci: A causa della sua affinitá in vitro nei riguardi del citocromo *CYP2C9* in vitro, il tolcapone puó interferire con farmaci come la tolbutamide e il warfarin, la cui clearance dipende da questa via metabolica. In uno studio di interazione, il tolcapone non ha influenzato la farmacocinetica della tolbutamide. Per questo motivo sembrano poco probabili interazioni clinicamente rilevanti che coinvolgono il citocromo *CYP2C9*.

Essendo limitata l'informazione clinica relativa alla combinazione warfarin - tolcapone, occorre monitorare i parametri della coagulazione ematica quando si associano questi due farmaci.

Il tolcapone non ha modificato la farmacocinetica della desipramina, nonostante che la principale via metabolica per entrambi i farmaci sia la glucuronidazione.

Farmaci che aumentano i livelli delle catecolamine: Il tolcapone interferisce con il metabolismo delle catecolamine; per questo motivo, teoricamente, sono possibili interazioni con altri farmaci che modificano i livelli delle catecolamine.

Il tolcapone non ha modificato l'attivitá dell'efedrina, un simpaticomimetico indiretto, sui parametri emodinamici oppure sui livelli plasmatici delle catecolamine, sia sotto sforzo che a riposo. Dato che il tolcapone non influenza il profilo di tollerabilitá dell'efedrina, é possibile somministrare questi farmaci in associazione.

Quando Tasmar è stato somministrato insieme a levodopa/carbidopa e desipramina, non vi sono state variazioni significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della concentrazione plasmatica della desipramina: nel complesso, la frequenza degli effetti collaterali è risultata aumentare lievemente. Questi eventi erano previsti sulla base degli effetti collaterali noti di ciascun singolo farmaco. Perciò richiede cautela la somministrazione di potenti inibitori della ricaptazione della noradrenalina come la desipramina, maprotilina o venlafaxina a pazienti affetti dal morbo di Parkinson in terapia con Tasmar e preparazioni a base di levodopa.

Negli studi clinici, i pazienti trattati con Tasmar, unitamente a preparazioni a base di levodopa, hanno mostrato effetti collaterali simili indipendentemente dal fatto che ricevessero o meno selegilina (inibitore della MAO-B).

Popolazioni particolari: Cautela è richiesta nel trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica e renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Non sono disponibili informazioni relative alla tollerabilità di tolcapone in queste popolazioni.

Insufficienza epatica: vedere Proprieta farmacocinetiche - Sezione 5.2

Insufficienza renale: vedere Proprieta farmacocinetiche - Sezione 5.2

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Legame con le proteine: Anche se il tolcapone si lega in gran parte alle proteine plasmatiche, studi in vitro indicano che, a concentrazioni terapeutiche, tolcapone non spiazza il warfarin, la tolbutamide, digitossina e fenitoina dai loro siti di legame.

Farmaci metabolizzati dalle catecol-O-metiltransferasi (COMT): Tolcapone puó influenzare la farmacocinetica di farmaci metabolizzati dalle COMT. Non si sono osservati effetti sulla farmacocinetica della carbidopa, substrato delle COMT. E' stata osservata una interazione con la benserazide, che potrebbe portare ad un aumento del livello della benserazide e del suo metabolita attivo. L'importanza dell'effetto era dipendente dalla dose di benserazide. Le concentrazioni plasmatiche di benserazide, osservate dopo l'associazione di tolcapone e 25 mg di benserazide/levodopa, erano ancora all'interno dell'intervallo di valori osservati con la sola somministrazione di benserazide/levodopa. D'altra parte, dopo l'associazione di 50 mg di benserazide/levodopa e tolcapone, le concentrazioni plasmatiche di benserazide potevano salire sopra i livelli normalmente osservati con la sola somministrazione di levodopa/benserazide. Non sono stati valutati gli effetti del tolcapone sulla farmacocinetica di altri farmaci metabolizzati dalle COMT quali α-metildopa, dobutamina, apomorfina, adrenalina e isoprenalina. Il sanitario dovrá essere attento alla comparsa di eventi avversi causati dal potenziale aumento dei livelli plasmatici di questi farmaci, quando somministrati con Tasmar.

Effetto del tolcapone sul metabolismo di altri farmaci: A causa della sua affinitá in vitro nei riguardi del citocromo *CYP2C9* in vitro, il tolcapone puó interferire con farmaci come la tolbutamide e il warfarin, la cui clearance dipende da questa via metabolica. In uno studio di interazione, il tolcapone non ha influenzato la farmacocinetica della tolbutamide. Per questo motivo sembrano poco probabili interazioni clinicamente rilevanti che coinvolgono il citocromo *CYP2C9*.

Essendo limitata l'informazione clinica relativa alla combinazione warfarin - tolcapone, occorre monitorare i parametri della coagulazione ematica quando si associano questi due farmaci.

Il tolcapone non ha modificato la farmacocinetica della desipramina, nonostante che la principale via metabolica per entrambi i farmaci sia la glucuronidazione.

Farmaci che aumentano i livelli delle catecolamine: Il tolcapone interferisce con il metabolismo delle catecolamine; per questo motivo, teoricamente, sono possibili interazioni con altri farmaci che modificano i livelli delle catecolamine.

Il tolcapone non ha modificato l'attivitá dell'efedrina, un simpaticomimetico indiretto, sui parametri emodinamici oppure sui livelli plasmatici delle catecolamine, sia sotto sforzo che a riposo. Dato che il tolcapone non influenza il profilo di tollerabilitá dell'efedrina, é possibile somministrare questi farmaci in associazione.

Quando Tasmar è stato somministrato insieme a levodopa/carbidopa e desipramina, non vi sono state variazioni significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della concentrazione plasmatica della desipramina: nel complesso, la frequenza degli effetti collaterali è risultata aumentare lievemente. Questi eventi erano previsti sulla base degli effetti collaterali noti di ciascun singolo farmaco. Perciò richiede cautela la somministrazione di potenti inibitori della ricaptazione della noradrenalina come la desipramina, maprotilina o venlafaxina a pazienti affetti dal morbo di Parkinson in terapia con Tasmar e preparazioni a base di levodopa.

Negli studi clinici, i pazienti trattati con Tasmar, unitamente a preparazioni a base di levodopa, hanno mostrato effetti collaterali simili indipendentemente dal fatto che ricevessero o meno selegilina (inibitore della MAO-B).

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Un effetto embriotossico è stato osservato, nel ratto e nel coniglio, dopo somministrazione di tolcapone (vedere anche Dati preclinici di sicurezza - Sezione 5.3).

Non vi è esperienza riguardo l'uso di Tasmar in donne in gravidanza. Per questo motivo, Tasmar deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto se il possibile beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Studi sull'animale indicano che il tolcapone viene escreto nel latte materno.

La sicurezza del tolcapone nel lattante non è nota; per questo motivo le donne non devono allattare durante la terapia con Tasmar.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Dagli studi clinici, Tasmar non risulta influenzare negativamente la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che la loro capacità di guida di veicoli o di uso di macchine può essere compromessa dai sintomi della malattia di Parkinson.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali più spesso osservati nei pazienti in terapia con Tasmar e che si sono manifestati più frequentemente rispetto ai pazienti trattati con placebo sono stati: discinesia, nausea, disturbi del sonno, anoressia e diarrea.

Nel corso degli studi clinici con Tasmar, l'unico effetto collaterale che conduceva comunemente all'interruzione della terapia è stata la diarrea (vedere anche Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego - Sezione 4.4)

A seguito della riduzione del dosaggio o interruzione del trattamento con Tasmar ed altri farmaci dopaminergici concomitanti, sono stati riportati casi isolati di pazienti con sintomatologia da sospetta Sindrome neurolettica maligna (vedere anche Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego - Sezione 4.4)

Aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) di tre volte più elevati del limite superiore di normalità (ULN) sono stati registrati nell'1% dei pazienti trattati con Tasmar 100 mg tre volte al giorno, e nel 3% dei pazienti trattati con 200 mg tre volte al giorno. Questi aumenti sono comparsi solitamente entro 6-12 settimane dall'inizio della terapia e non erano associati a segni o sintomi clinici. In circa la metà dei casi i livelli delle transaminasi sono ritornati spontaneamente al valore di pretrattamento mentre i pazienti hanno continuato il loro trattamento con Tasmar. Nella rimanente parte dei pazienti, interrompendo il trattamento, i livelli delle transaminasi sono ritornati ai valori di pretrattamento.

Discromia delle urine: Tolcapone e i suoi metaboliti sono di colore giallo e possono causare una accentuazione del colore dell'urina, priva di significato patologico.

L'esperienza con Tasmar ottenuta con studi randomizzati, placebo controllati, in parallelo in pazienti con Morbo di Parkinson é mostrata nella tabella seguente, in cui sono elencati gli eventi avversi, potenzialmente correlati al Tasmar.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Un effetto embriotossico è stato osservato, nel ratto e nel coniglio, dopo somministrazione di tolcapone (vedere anche Dati preclinici di sicurezza - Sezione 5.3).

Non vi è esperienza riguardo l'uso di Tasmar in donne in gravidanza. Per questo motivo, Tasmar deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto se il possibile beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Studi sull'animale indicano che il tolcapone viene escreto nel latte materno.

La sicurezza del tolcapone nel lattante non è nota; per questo motivo le donne non devono allattare durante la terapia con Tasmar.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Dagli studi clinici, Tasmar non risulta influenzare negativamente la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che la loro capacità di guida di veicoli o di uso di macchine può essere compromessa dai sintomi della malattia di Parkinson.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali più spesso osservati nei pazienti in terapia con Tasmar e che si sono manifestati più frequentemente rispetto ai pazienti trattati con placebo sono stati: discinesia, nausea, disturbi del sonno, anoressia e diarrea.

Nel corso degli studi clinici con Tasmar, l'unico effetto collaterale che conduceva comunemente all'interruzione della terapia è stata la diarrea (vedere anche Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego - Sezione 4.4)

A seguito della riduzione del dosaggio o interruzione del trattamento con Tasmar ed altri farmaci dopaminergici concomitanti, sono stati riportati casi isolati di pazienti con sintomatologia da sospetta Sindrome neurolettica maligna (vedere anche Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego - Sezione 4.4)

Aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) di tre volte più elevati del limite superiore di normalità (ULN) sono stati registrati nell'1% dei pazienti trattati con Tasmar 100 mg tre volte al giorno, e nel 3% dei pazienti trattati con 200 mg tre volte al giorno. Questi aumenti sono comparsi solitamente entro 6-12 settimane dall'inizio della terapia e non erano associati a segni o sintomi clinici. In circa la metà dei casi i livelli delle transaminasi sono ritornati spontaneamente al valore di pretrattamento mentre i pazienti hanno continuato il loro trattamento con Tasmar. Nella rimanente parte dei pazienti, interrompendo il trattamento, i livelli delle transaminasi sono ritornati ai valori di pretrattamento.

Discromia delle urine: Tolcapone e i suoi metaboliti sono di colore giallo e possono causare una accentuazione del colore dell'urina, priva di significato patologico.

L'esperienza con Tasmar ottenuta con studi randomizzati, placebo controllati, in parallelo in pazienti con Morbo di Parkinson é mostrata nella tabella seguente, in cui sono elencati gli eventi avversi, potenzialmente correlati al Tasmar.

Elenco degli eventi avversi potenzialmente correlati al Tasmar e incidenza negli studi di fase III controllati con placebo:

Eventi avversi	**Placebo N=298 (%)**	**100 mg Tolcapone N=296 (%)**	**200 mg Tolcapone N=298 (%)**
† Discinesie	19,8	41,9	51,3
† Nausea	17,8	30,4	34,9
† Disturbi del sonno	18,1	23,6	24,8
† Distonia	17,1	18,6	22,1
† Sogni in eccesso	17,1	21,3	16,4
† Anoressia	12,8	18,9	22,8
† Sintomi legati all'ortostasi	13,8	16,6	16,8
† Sonnolenza	13,4	17,9	14,4
Diarrea	7,7	15,5	18,1
Capogiri	9,7	13,2	6,4
† Disorientamento	8,7	10,5	10,4
Cefalea	7,4	9,8	11,4
† Allucinazioni	5,4	8,4	10,4
† Vomito	3,7	8,4	9,7
Costipazione	5,0	6,4	8,4
Infezioni delle alte vie respiratorie	3,4	4,7	7,4
Sudorazione eccessiva	2,3	4,4	7,4
Xerostomia	2,3	4,7	6,4
Dolore Addominale	2,7	4,7	5,7
† Sincope	2,7	4,1	5,0
Discromia delle urine	0,7	2,4	7,4
Dispepsia	1,7	4,1	3,0
Influenza	1,7	3,0	4,0
Dolore toracico	1,3	3,4	1,0
Ipocinesia	0,7	0,7	2,7

† sintomi potenzialmente indotti da levodopa

4.9 Sovradosaggio

La dose più elevata di tolcapone somministrata nell'uomo, con o senza l'associazione di levodopa, è stata di 800 mg tre volte al giorno, in uno studio della durata di una settimana in volontari anziani sani. Le concentrazioni di picco plasmatico di tolcapone raggiunte con questa dose sono stati in media pari a 30 µg/ml (mentre sono state rispettivamente di 3 e 6 µg/ml con 100 mg e 200 mg di tolcapone). Sono stati segnalati sintomi, quali nausea, vomito e capogiri, particolarmente nella terapia di associazione con levodopa.

In base a studi preclinici sull'animale, la concentrazione plasmatica letale di tolcapone è superiore a 100 µg/ml. Difficoltà respiratorie sono state osservate nel ratto con dosi elevate, somministrate per via orale (gavage) e per via endovenosa, e nel cane in seguito alla somministrazione rapida per via endovenosa.

Trattamento del sovradosaggio: Si consiglia il ricovero ospedaliero in caso di sovradosaggio. Mettere in atto i provvedimenti generali atti a preservare le funzioni vitali. Sulla base delle proprietà fisico-chimiche del composto, l'emodialisi è probabilmente di scarso beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Il tolcapone è un inibitore selettivo e reversibile delle catecol-O-metiltransferasi (COMT), attivo dopo somministrazione per via orale. Somministrato contemporaneamente a levodopa e ad un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (AADC-I), favorisce la stabilizzazione dei livelli plasmatici di levodopa, riducendo il metabolismo di quest'ultima a 3-metossi-4-idrossi-L-fenilalanina (3-OMD).

Nei pazienti affetti da morbo di Parkinson elevati livelli plasmatici di 3-OMD sono stati associati ad una scarsa risposta alla levodopa. Il tolcapone riduce in maniera considerevole la formazione di 3-OMD.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco antiparkinson, codice ATC N04BX01

Farmacologia clinica:

Gli studi eseguiti su volontari sani hanno mostrato che il tolcapone, somministrato per via orale, inibisce in modo reversibile l'attivitá dell'enzima COMT eritrocitario. L'inibizione é strettamente correlata alla concentrazione plasmatica di tolcapone. Con 200 mg di tolcapone, la massima inibizione dell'attivitá delle COMT eritrocitarie é in media superiore all'80%. Con un dosaggio pari a 200 mg di tolcapone tre volte al giorno, l'inibizione dell'attivitá delle COMT eritrocitarie é, alle concentrazioni plasmatiche minime, attorno al 30 - 45% senza sviluppo di tolleranza.

A seguito della sospensione di tolcapone, si é osservato un transitorio aumento dell'attivitá delle COMT eritrocitarie, rispetto ai livelli di attivitá pre-trattamento. Tuttavia, uno studio condotto su pazienti affetti da morbo di Parkinson, ha confermato che, a seguito dell'interruzione del trattamento, non vi é stata alcuna variazione significativa della farmacocinetica della levodopa o della risposta del paziente alla levodopa rispetto a prima del trattamento.

Quando Tasmar viene somministrato in combinazione alla levodopa, aumenta di circa due volte la biodisponibilitá relativa (AUC) della levodopa. Ció é conseguente ad un decremento della clearance della L-dopa che risulta in un prolungamento dell'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2\beta}$) della levodopa. In genere né la concentrazione plasmatica media di picco della levodopa (C_{max}) né il tempo necessario per raggiungerla (t_{max}) hanno subito variazioni. L'effetto desiderato si manifesta dopo la prima somministrazione. Studi condotti in volontari sani e in pazienti parkinsoniani hanno confermato che l'effetto massimo si ottiene con 100 - 200 mg di tolcapone. Il tolcapone, somministrato in associazione a levodopa e ad un inibitore della decarbossilasi (benserazide o carbidopa), provoca una riduzione considerevole e dose-dipendente dei livelli plasmatici della 3-OMD.

L'effetto indotto da tolcapone sulla farmacocinetica della levodopa é analogo per tutte le formulazioni di levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa: esso è indipendente dalla dose di levodopa, dal rapporto quantitativo tra levodopa e AADC-I (benserazide o carbidopa) e dall'uso di formulazioni a rilascio controllato.

Studi clinici:

Gli studi clinici hanno evidenziato, nei pazienti trattati con Tasmar, una significativa riduzione della durata del periodo OFF pari al 20% - 30% circa, ed un aumento analogo della durata del periodo ON, parallelamente ad una riduzione della gravitá dei sintomi in pazienti fluttuanti. Anche la valutazione globale dell'efficacia, eseguita dal responsabile dello studio clinico, ha mostrato un miglioramento significativo.

In uno studio clinico in pazienti privi di fluttuazioni motorie da deterioramento di fine dose, Tasmar é stato significativamente superiore al placebo nel migliorare la funzionalitá motoria e la capacitá di attendere alle abituali occupazioni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A dosi terapeutiche, la farmacocinetica del tolcapone é lineare e indipendente dalla concomitante somministrazione di levodopa/AADC-I (benserazide o carbidopa).

Assorbimento: Tolcapone viene assorbito rapidamente con un tempo di comparsa del picco plasmatico (t_{max}) di circa 2 ore. La biodisponibilitá assoluta della somministrazione orale é circa del 65%. Non vi é accumulo con la posologia di 100 o 200 mg di tolcapone tre volte al giorno. A queste dosi, la C_{max} é rispettivamente di circa 3 µg/ml e 6 µg/ml. L'assunzione di cibo ritarda e riduce l'assorbimento di tolcapone, ma la biodisponibilitá relativa di una dose di tolcapone assunta assieme ad un pasto rimane dell' 80-90%.

Distribuzione: Il volume di distribuzione del tolcapone (V_{ss}) é basso (9 litri). Il tolcapone non si distribuisce diffusamente nei tessuti, a causa del forte legame con le proteine plasmatiche (>99,9%). Esperimenti in vitro hanno dimostrato che il tolcapone si lega principalmente all'albumina sierica.

Metabolismo/Eliminazione: Il tolcapone viene metabolizzato quasi completamente prima di essere escreto nelle urine, dove si trova in forma immodificata soltanto in minima percentuale (0,5% della dose). La principale via di metabolizzazione del tolcapone é la coniugazione con formazione del suo glucuronide, farmacologicamente inattivo. Inoltre, la molecola viene metilata dalle COMT a 3-O-metil-tolcapone e metabolizzato dal citocromo P450 3A4 e P450 2A6 ad alcool primario (idrossilazione del gruppo metilico), che viene in seguito ossidato ad acido carbossilico. La riduzione ad amina corrispondente cosí come la conseguente N-acetilazione avviene in minor misura. Dopo somministrazione orale, il 60% dei prodotti di metabolizzazione del farmaco sono eliminati con l'urina ed il 40% con le feci.

Il tolcapone é un farmaco a basso coefficiente di estrazione (coefficiente di estrazione = 0,15) con una clearance sistemica moderata, di circa 7 l/h. Il $t_{1/2\beta}$ del tolcapone è di circa 2 ore

Insufficienza epatica: Uno studio in pazienti con insufficienza epatica ha mostrato che una moderata malattia epatica non cirrotica non modifica la farmacocinetica di tolcapone. Tuttavia, in pazienti con cirrosi epatica moderata, la clearance del tolcapone libero era ridotta di circa il 50%. Questa riduzione puó determinare un incremento della concentrazione media del farmaco libero pari al doppio (vedi Posologia - Sezione 4.2).

Insufficienza renale: La farmacocinetica di tolcapone in pazienti con insufficienza renale non é stata studiata. Comunque, la relazione tra la farmacocinetica di tolcapone e la funzione renale é stata studiata con i dati di farmacocinetica della popolazione, nel corso di studi clinici. Dati da piú di 400 pazienti hanno confermato, con un largo spettro di valori di clearance della creatinina (30-130 ml/min) che la farmacocinetica del tolcapone non é influenzata dalla funzionalitá renale. Ció puó essere spiegato dal fatto che solo una frazione insignificante del tolcapone immodificato é escreta nelle urine, e il principale metabolita, tolcapone-glucuronide, é escreto sia con le urine che con la bile (feci).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi, Mutagenesi: Durante uno studio di carcinogenesi della durata di 24 mesi, il 3% e 5%, rispettivamente, dei ratti nei gruppi per le dosi medie ed alte ha mostrato delle neoplasie renali di tipo epiteliale (adenomi o carcinomi). Tali neoplasie sono state considerate dovute alla necrosi di una singola cellula e dalla prolungata riparazione come conseguenza del cronico danno cellulare, nel tubulo prossimale. I primi segni di tossicità cellulare a livello del tubulo prossimale sono stati osservati nello studio di tossicità nel ratto della durata di 12 mesi, a concentrazioni plasmatiche AUC circa 10 volte più grandi di quelle in pazienti. Nessuna evidenza di tossicità renale è stata osservata nel gruppo di ratti trattati a basse dosi, nello studio di carcinogenesi, equivalente ad almeno due volte la AUC terapeutica. Non si sono avute simili osservazioni a livello renale in uno studio di carcinogenesi nel topo, od in uno studio di tossicità nel cane della durata di 12 mesi, con concentrazioni plasmatiche almeno sei e sette volte sopra le concentrazioni terapeutiche, rispettivamente.

Una aumentata incidenza di adenocarcinomi uterini è stata osservata in uno studio di carcinogenesi nel ratto, nel gruppo a dose alta. Ciò è molto probabilmente dovuto ad un'azione farmacodinamica risultante in una ridotta secrezione di prolattina ed in una dominanza estrogenica. Il meccanismo è specifico del ratto.

Una completa serie di studi di mutagenesi non ha evidenziato alcuna genotossicità per tolcapone.

Tossicitá riproduttiva: Tolcapone da solo non ha mostrato un effetto teratogeno o rilevanti effetti sulla fertilitá. Sono stati osservati riassorbimento, riduzione del numero di piccoli per nidiata, riduzione della performance nelle prove di apprendimento per i piccoli di ratto femmina, a dosi associate con una tossicitá nell'animale gravido. Nel coniglio, é stato osservato un effetto abortivo.

Distribuzione: Il volume di distribuzione del tolcapone (V_{ss}) é basso (9 litri). Il tolcapone non si distribuisce diffusamente nei tessuti, a causa del forte legame con le proteine plasmatiche (>99,9%). Esperimenti in vitro hanno dimostrato che il tolcapone si lega principalmente all'albumina sierica.

Metabolismo/Eliminazione: Il tolcapone viene metabolizzato quasi completamente prima di essere escreto nelle urine, dove si trova in forma immodificata soltanto in minima percentuale (0,5% della dose). La principale via di metabolizzazione del tolcapone é la coniugazione con formazione del suo glucuronide, farmacologicamente inattivo. Inoltre, la molecola viene metilata dalle COMT a 3-O-metil-tolcapone e metabolizzato dal citocromo P450 3A4 e P450 2A6 ad alcool primario (idrossilazione del gruppo metilico), che viene in seguito ossidato ad acido carbossilico. La riduzione ad amina corrispondente cosî come la conseguente N-acetilazione avviene in minor misura. Dopo somministrazione orale, il 60% dei prodotti di metabolizzazione del farmaco sono eliminati con l'urina ed il 40% con le feci.

Il tolcapone é un farmaco a basso coefficiente di estrazione (coefficiente di estrazione = 0,15) con una clearance sistemica moderata, di circa 7 l/h. Il $t_{1/2\beta}$ del tolcapone è di circa 2 ore

Insufficienza epatica: Uno studio in pazienti con insufficienza epatica ha mostrato che una moderata malattia epatica non cirrotica non modifica la farmacocinetica di tolcapone. Tuttavia, in pazienti con cirrosi epatica moderata, la clearance del tolcapone libero era ridotta di circa il 50%. Questa riduzione puó determinare un incremento della concentrazione media del farmaco libero pari al doppio (vedi Posologia - Sezione 4.2).

Insufficienza renale: La farmacocinetica di tolcapone in pazienti con insufficienza renale non é stata studiata. Comunque, la relazione tra la farmacocinetica di tolcapone e la funzione renale é stata studiata con i dati di farmacocinetica della popolazione, nel corso di studi clinici. Dati da piú di 400 pazienti hanno confermato, con un largo spettro di valori di clearance della creatinina (30-130 ml/min) che la farmacocinetica del tolcapone non é influenzata dalla funzionalitá renale. Ció puó essere spiegato dal fatto che solo una frazione insignificante del tolcapone immodificato é escreta nelle urine, e il principale metabolita, tolcapone-glucuronide, é escreto sia con le urine che con la bile (feci).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi, Mutagenesi: Durante uno studio di carcinogenesi della durata di 24 mesi, il 3% e 5%, rispettivamente, dei ratti nei gruppi per le dosi medie ed alte ha mostrato delle neoplasie renali di tipo epiteliale (adenomi o carcinomi). Tali neoplasie sono state considerate dovute alla necrosi di una singola cellula e dalla prolungata riparazione come conseguenza del cronico danno cellulare, nel tubulo prossimale. I primi segni di tossicità cellulare a livello del tubulo prossimale sono stati osservati nello studio di tossicità nel ratto della durata di 12 mesi, a concentrazioni plasmatiche AUC circa 10 volte più grandi di quelle in pazienti. Nessuna evidenza di tossicità renale è stata osservata nel gruppo di ratti trattati a basse dosi, nello studio di carcinogenesi, equivalente ad almeno due volte la AUC terapeutica. Non si sono avute simili osservazioni a livello renale in uno studio di carcinogenesi nel topo, od in uno studio di tossicità nel cane della durata di 12 mesi, con concentrazioni plasmatiche almeno sei e sette volte sopra le concentrazioni terapeutiche, rispettivamente.

Una aumentata incidenza di adenocarcinomi uterini è stata osservata in uno studio di carcinogenesi nel ratto, nel gruppo a dose alta. Ciò è molto probabilmente dovuto ad un'azione farmacodinamica risultante in una ridotta secrezione di prolattina ed in una dominanza estrogenica. Il meccanismo è specifico del ratto.

Una completa serie di studi di mutagenesi non ha evidenziato alcuna genotossicità per tolcapone.

Tossicitá riproduttiva: Tolcapone da solo non ha mostrato un effetto teratogeno o rilevanti effetti sulla fertilitá. Sono stati osservati riassorbimento, riduzione del numero di piccoli per nidiata, riduzione della performance nelle prove di apprendimento per i piccoli di ratto femmina, a dosi associate con una tossicitá nell'animale gravido. Nel coniglio, é stato osservato un effetto abortivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: calcio fosfato bibasico (anidro), cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone K30, sodio amido glicolato, lattosio, talco, magnesio stearato.

Lacca di rivestimento: metilidrossipropilcellulosa, talco, ossido di ferro giallo (E 172), etilcellulosa, titanio biossido (E 171), triacetina, sodio laurilsolfato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non pertinente.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Tasmar è disponibile in blister di PVC/PE/PVDC (confezioni da 30 e 60 compresse rivestite da film) ed in flaconi di vetro (confezione da 100 compresse rivestite da film).

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Ltd.,
40 Broadwater Road,
Welwyn Garden City,
Hertfordshire,
AL7 3AY,
United Kingdom

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/97/044/001-3

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

27 agosto 1997

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasmar 200 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tasmar 200 mg si presenta sotto forma di compresse rivestite da film, contenenti 200 mg di tolcapone

3. FORMA FARMACEUTICA

Tasmar 200 mg è una compressa rivestita da film di colore da giallo-arancio a giallo-bruno, esagonale, biconvessa. Su una superficie è inciso "ROCHE" e "200".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Poiché Tasmar è da utilizzarsi solo in associazione con levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa, le informazioni relative alla prescrizione di queste preparazioni contenenti levodopa sono anche valide quando queste preparazioni sono utilizzate insieme a Tasmar.

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tasmar è indicato in terapia di associazione con levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa in pazienti affetti da morbo di Parkinson, che non possono essere stabilizzati con terapia a base di levodopa, specialmente pazienti fluttuanti con fenomeno da deterioramento di fine dose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modalità di somministrazione

Tasmar viene somministrato per via orale tre volte al giorno. La prima dose giornaliera di Tasmar deve essere assunta insieme alla prima dose giornaliera della preparazione contenente levodopa e le dosi successive devono essere somministrate a distanza di circa 6 e 12 ore dalla prima dose.

Tasmar puó essere assunto ai pasti o lontano dai pasti (vedere Proprietá farmacocinetiche - Sezione 5.2).

Le compresse di Tasmar sono rivestite da film e devono essere deglutite intere perchè tolcapone ha un sapore amaro.

Tasmar puó essere associato a tutte le formulazioni di levodopa/benserazide e di levodopa/carbidopa (vedere anche Interazioni con altri farmaci ed interazioni di qualsiasi altro genere - Sezione 4.5).

Posologia

La terapia con Tasmar deve essere iniziata con 100 mg tre volte al giorno. Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti trattati con dosi giornaliere di levodopa superiori a 600 mg e dei pazienti con discinesie di entità moderata o grave, hanno richiesto una riduzione della dose giornaliera di levodopa. Iniziando la terapia con Tasmar, la decisione se diminuire la posologia di levodopa va presa tenendo in considerazione questi fattori e la sensibilità del paziente alle variazioni di dosaggio delle preparazioni di levodopa. Negli studi clinici la riduzione media della dose giornaliera di levodopa è stata del 30% circa in quei pazienti che hanno richiesto un aggiustamento della dose di levodopa.

Durante il trattamento con Tasmar, la dose di levodopa assunta dal paziente deve essere aggiustata in modo da ottimizzare il beneficio clinico della terapia di associazione.

Una volta stabilizzata la dose di levodopa, se sulla base del parere del medico, si può prevedere un ulteriore beneficio clinico senza effetti collaterali dopaminergici limitanti, si può provare ad aumentare la dose di Tasmar a 200 mg tre volte al giorno. Dopo avere aumentato la dose di Tasmar a 200 mg tre volte al giorno, può essere necessaria una ulteriore riduzione della dose di levodopa.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasmar 200 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tasmar 200 mg si presenta sotto forma di compresse rivestite da film, contenenti 200 mg di tolcapone

3. FORMA FARMACEUTICA

Tasmar 200 mg è una compressa rivestita da film di colore da giallo-arancio a giallo-bruno, esagonale, biconvessa. Su una superficie è inciso "ROCHE" e "200".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Poiché Tasmar è da utilizzarsi solo in associazione con levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa, le informazioni relative alla prescrizione di queste preparazioni contenenti levodopa sono anche valide quando queste preparazioni sono utilizzate insieme a Tasmar.

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tasmar è indicato in terapia di associazione con levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa in pazienti affetti da morbo di Parkinson, che non possono essere stabilizzati con terapia a base di levodopa, specialmente pazienti fluttuanti con fenomeno da deterioramento di fine dose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modalità di somministrazione

Tasmar viene somministrato per via orale tre volte al giorno. La prima dose giornaliera di Tasmar deve essere assunta insieme alla prima dose giornaliera della preparazione contenente levodopa e le dosi successive devono essere somministrate a distanza di circa 6 e 12 ore dalla prima dose.

Tasmar puó essere assunto ai pasti o lontano dai pasti (vedere Proprietá farmacocinetiche - Sezione 5.2).

Le compresse di Tasmar sono rivestite da film e devono essere deglutite intere perchè tolcapone ha un sapore amaro.

Tasmar puó essere associato a tutte le formulazioni di levodopa/benserazide e di levodopa/carbidopa (vedere anche Interazioni con altri farmaci ed interazioni di qualsiasi altro genere - Sezione 4.5).

Posologia

La terapia con Tasmar deve essere iniziata con 100 mg tre volte al giorno. Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti trattati con dosi giornaliere di levodopa superiori a 600 mg e dei pazienti con discinesie di entità moderata o grave, hanno richiesto una riduzione della dose giornaliera di levodopa. Iniziando la terapia con Tasmar, la decisione se diminuire la posologia di levodopa va presa tenendo in considerazione questi fattori e la sensibilità del paziente alle variazioni di dosaggio delle preparazioni di levodopa. Negli studi clinici la riduzione media della dose giornaliera di levodopa è stata del 30% circa in quei pazienti che hanno richiesto un aggiustamento della dose di levodopa.

Durante il trattamento con Tasmar, la dose di levodopa assunta dal paziente deve essere aggiustata in modo da ottimizzare il beneficio clinico della terapia di associazione.

Una volta stabilizzata la dose di levodopa, se sulla base del parere del medico, si può prevedere un ulteriore beneficio clinico senza effetti collaterali dopaminergici limitanti, si può provare ad aumentare la dose di Tasmar a 200 mg tre volte al giorno. Dopo avere aumentato la dose di Tasmar a 200 mg tre volte al giorno, può essere necessaria una ulteriore riduzione della dose di levodopa.

La dose terapeutica massima di 200 mg tre volte al giorno non deve essere superata poichè non c'è evidenza di un'efficacia clinica aggiuntiva a dosi più alte.

Pazienti con insufficienza renale o epatica: (vedere anche Proprietá farmacocinetiche - Sezione 5.2).

Nei pazienti affetti da insufficienza epatica moderata la dose di Tasmar non deve essere portata a 200 mg tre volte al giorno.

Non è richiesto alcun adattamento posologico nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (clearance della creatinina ≥30 ml/min).

4.3 Controindicazioni

Tasmar è controindicato in quei pazienti con ipersensibilità nota al tolcapone o ad altri suoi componenti.

Tasmar non deve essere somministrato in associazione con inibitori non selettivi delle monoammino-ossidasi (MAO) (per esempio fenelzina e tranilcipromina). L'associazione di inibitori delle MAO-A e delle MAO-B è equivalente all'inibizione non selettiva delle MAO, quindi essi non devono essere somministrati insieme a Tasmar e preparazioni contenenti Levodopa. Gli inibitori selettivi delle MAO-B, non devono essere utilizzati a dosi più alte di quella raccomandata (ad esempio 10 mg al giorno per la selegilina), quando associati al Tasmar (vedere anche Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere - Sezione 4.5).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Discinesia, nausea ed altri effetti collaterali associati alla terapia con levodopa: i pazienti possono avere una esacerbazione degli effetti collaterali associati alla terapia con levodopa. Questi effetti possono spesso essere mitigati diminuendo la dose di levodopa (vedere Posologia - Sezione 4.2).

Diarrea: Negli studi clinici, la diarrea si è sviluppata nel 16% e 18% dei pazienti che hanno ricevuto rispettivamente Tasmar 100 mg e 200 mg, in confronto all'8% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. La diarrea associata a Tasmar iniziava solitamente 2-4 mesi dopo l'inizio del trattamento. La diarrea ha condotto alla sospensione del trattamento da parte del 5% e 6% dei pazienti trattati rispettivamente con Tasmar 100 mg e 200 mg, in confronto all'1% dei pazienti che ricevono placebo.

Aumento delle transaminasi epatiche: Si raccomanda di valutare le transaminasi epatiche prima di iniziare la terapia con Tasmar e mensilmente per i primi 6 mesi. Se si decide di continuare la terapia, nonostante l'aumento delle transaminasi occorre un monitoraggio completo e più frequente della funzionalità epatica. La terapia deve essere interrotta se il livello delle ALT supera di 5 volte il limite superiore di normalità o se subentra un ittero conclamato.

Sindrome maligna da neurolettici: Questa sindrome è caratterizzata da rigidità, febbre elevata e da alterazioni dello stato di coscienza, con un aumento della creatinin fosfochinasi sierica (CPK). E' stata segnalata in seguito a notevoli riduzioni di farmaci anti-Parkinson. Se dopo aver sospeso Tasmar dovessero comparire i sintomi, il medico deve prendere in considerazione l'incremento della dose di levodopa del paziente. La sindrome maligna da neurolettici e la sindrome serotoninergica potrebbero essere correlate e quindi farmaci che aumentino l'attività serotoninergica cerebrale potrebbero essere responabili di questa sintomatologia.

Interazione con la benserazide: a causa di una interazione tra alte dosi di benserazide e tolcapone (che risulta in un ulteriore aumento dei livelli di benserazide), il sanitario deve essere attento alla comparsa di eventi avversi dose-dipendenti, fino a che non sia acquisita ulteriore esperienza (vedere anche Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere - Sezione 4.5)

Inibitori delle MAO-A: Non sono disponibili dati sull'associazione tra Tasmar ed inibitori delle MAO-A, quindi questa associazione deve essere usata con cautela.

Intolleranza al lattosio: Ogni compressa contiene 15 mg di lattosio; è probabile che questa quantità non sia sufficiente ad indurre sintomi di intolleranza al lattosio.

Popolazioni particolari: Cautela è richiesta nel trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica e renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Non sono disponibili informazioni relative alla tollerabilità di tolcapone in queste popolazioni.

Insufficienza epatica: vedere Proprieta farmacocinetiche - Sezione 5.2

Insufficienza renale: vedere Proprieta farmacocinetiche - Sezione 5.2

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Legame con le proteine: Anche se il tolcapone si lega in gran parte alle proteine plasmatiche, studi in vitro indicano che, a concentrazioni terapeutiche, tolcapone non spiazza il warfarin, la tolbutamide, digitossina e fenitoina dai loro siti di legame.

Farmaci metabolizzati dalle catecol-O-metiltransferasi (COMT): Tolcapone puó influenzare la farmacocinetica di farmaci metabolizzati dalle COMT. Non si sono osservati effetti sulla farmacocinetica della carbidopa, substrato delle COMT. E' stata osservata una interazione con la benserazide, che potrebbe portare ad un aumento del livello della benserazide e del suo metabolita attivo. L'importanza dell'effetto era dipendente dalla dose di benserazide. Le concentrazioni plasmatiche di benserazide, osservate dopo l'associazione di tolcapone e 25 mg di benserazide/levodopa, erano ancora all'interno dell'intervallo di valori osservati con la sola somministrazione di benserazide/levodopa. D'altra parte, dopo l'associazione di 50 mg di benserazide/levodopa e tolcapone, le concentrazioni plasmatiche di benserazide potevano salire sopra i livelli normalmente osservati con la sola somministrazione di levodopa/benserazide. Non sono stati valutati gli effetti del tolcapone sulla farmacocinetica di altri farmaci metabolizzati dalle COMT quali α-metildopa, dobutamina, apomorfina, adrenalina e isoprenalina. Il sanitario dovrá essere attento alla comparsa di eventi avversi causati dal potenziale aumento dei livelli plasmatici di questi farmaci, quando somministrati con Tasmar.

Effetto del tolcapone sul metabolismo di altri farmaci: A causa della sua affinitá in vitro nei riguardi del citocromo *CYP2C9* in vitro, il tolcapone puó interferire con farmaci come la tolbutamide e il warfarin, la cui clearance dipende da questa via metabolica. In uno studio di interazione, il tolcapone non ha influenzato la farmacocinetica della tolbutamide. Per questo motivo sembrano poco probabili interazioni clinicamente rilevanti che coinvolgono il citocromo *CYP2C9.*

Essendo limitata l'informazione clinica relativa alla combinazione warfarin - tolcapone, occorre monitorare i parametri della coagulazione ematica quando si associano questi due farmaci.

Il tolcapone non ha modificato la farmacocinetica della desipramina, nonostante che la principale via metabolica per entrambi i farmaci sia la glucuronidazione.

Farmaci che aumentano i livelli delle catecolamine: Il tolcapone interferisce con il metabolismo delle catecolamine; per questo motivo, teoricamente, sono possibili interazioni con altri farmaci che modificano i livelli delle catecolamine.

Il tolcapone non ha modificato l'attivitá dell'efedrina, un simpaticomimetico indiretto, sui parametri emodinamici oppure sui livelli plasmatici delle catecolamine, sia sotto sforzo che a riposo. Dato che il tolcapone non influenza il profilo di tollerabilitá dell'efedrina, é possibile somministrare questi farmaci in associazione.

Quando Tasmar è stato somministrato insieme a levodopa/carbidopa e desipramina, non vi sono state variazioni significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della concentrazione plasmatica della desipramina: nel complesso, la frequenza degli effetti collaterali è risultata aumentare lievemente. Questi eventi erano previsti sulla base degli effetti collaterali noti di ciascun singolo farmaco. Perciò richiede cautela la somministrazione di potenti inibitori della ricaptazione della noradrenalina come la desipramina, maprotilina o venlafaxina a pazienti affetti dal morbo di Parkinson in terapia con Tasmar e preparazioni a base di levodopa.

Negli studi clinici, i pazienti trattati con Tasmar, unitamente a preparazioni a base di levodopa, hanno mostrato effetti collaterali simili indipendentemente dal fatto che ricevessero o meno selegilina (inibitore della MAO-B).

Popolazioni particolari: Cautela è richiesta nel trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica e renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Non sono disponibili informazioni relative alla tollerabilità di tolcapone in queste popolazioni.

Insufficienza epatica: vedere Proprieta farmacocinetiche - Sezione 5.2

Insufficienza renale: vedere Proprieta farmacocinetiche - Sezione 5.2

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Legame con le proteine: Anche se il tolcapone si lega in gran parte alle proteine plasmatiche, studi in vitro indicano che, a concentrazioni terapeutiche, tolcapone non spiazza il warfarin, la tolbutamide, digitossina e fenitoina dai loro siti di legame.

Farmaci metabolizzati dalle catecol-O-metiltransferasi (COMT): Tolcapone puó influenzare la farmacocinetica di farmaci metabolizzati dalle COMT. Non si sono osservati effetti sulla farmacocinetica della carbidopa, substrato delle COMT. E' stata osservata una interazione con la benserazide, che potrebbe portare ad un aumento del livello della benserazide e del suo metabolita attivo. L'importanza dell'effetto era dipendente dalla dose di benserazide. Le concentrazioni plasmatiche di benserazide, osservate dopo l'associazione di tolcapone e 25 mg di benserazide/levodopa, erano ancora all'interno dell'intervallo di valori osservati con la sola somministrazione di benserazide/levodopa. D'altra parte, dopo l'associazione di 50 mg di benserazide/levodopa e tolcapone, le concentrazioni plasmatiche di benserazide potevano salire sopra i livelli normalmente osservati con la sola somministrazione di levodopa/benserazide. Non sono stati valutati gli effetti del tolcapone sulla farmacocinetica di altri farmaci metabolizzati dalle COMT quali α-metildopa, dobutamina, apomorfina, adrenalina e isoprenalina. Il sanitario dovrá essere attento alla comparsa di eventi avversi causati dal potenziale aumento dei livelli plasmatici di questi farmaci, quando somministrati con Tasmar.

Effetto del tolcapone sul metabolismo di altri farmaci: A causa della sua affinitá in vitro nei riguardi del citocromo *CYP2C9* in vitro, il tolcapone puó interferire con farmaci come la tolbutamide e il warfarin, la cui clearance dipende da questa via metabolica. In uno studio di interazione, il tolcapone non ha influenzato la farmacocinetica della tolbutamide. Per questo motivo sembrano poco probabili interazioni clinicamente rilevanti che coinvolgono il citocromo *CYP2C9.*

Essendo limitata l'informazione clinica relativa alla combinazione warfarin - tolcapone, occorre monitorare i parametri della coagulazione ematica quando si associano questi due farmaci.

Il tolcapone non ha modificato la farmacocinetica della desipramina, nonostante che la principale via metabolica per entrambi i farmaci sia la glucuronidazione.

Farmaci che aumentano i livelli delle catecolamine: Il tolcapone interferisce con il metabolismo delle catecolamine; per questo motivo, teoricamente, sono possibili interazioni con altri farmaci che modificano i livelli delle catecolamine.

Il tolcapone non ha modificato l'attivitá dell'efedrina, un simpaticomimetico indiretto, sui parametri emodinamici oppure sui livelli plasmatici delle catecolamine, sia sotto sforzo che a riposo. Dato che il tolcapone non influenza il profilo di tollerabilitá dell'efedrina, é possibile somministrare questi farmaci in associazione.

Quando Tasmar è stato somministrato insieme a levodopa/carbidopa e desipramina, non vi sono state variazioni significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della concentrazione plasmatica della desipramina: nel complesso, la frequenza degli effetti collaterali è risultata aumentare lievemente. Questi eventi erano previsti sulla base degli effetti collaterali noti di ciascun singolo farmaco. Perciò richiede cautela la somministrazione di potenti inibitori della ricaptazione della noradrenalina come la desipramina, maprotilina o venlafaxina a pazienti affetti dal morbo di Parkinson in terapia con Tasmar e preparazioni a base di levodopa.

Negli studi clinici, i pazienti trattati con Tasmar, unitamente a preparazioni a base di levodopa, hanno mostrato effetti collaterali simili indipendentemente dal fatto che ricevessero o meno selegilina (inibitore della MAO-B).

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Un effetto embriofetotossico è stato osservato, nel ratto e nel coniglio, dopo somministrazione di tolcapone (vedere anche Dati preclinici di sicurezza - Sezione 5.3.).

Non vi è esperienza riguardo l'uso di Tasmar in donne in gravidanza. Per questo motivo, Tasmar deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto se il possibile beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Studi sull'animale indicano che il tolcapone viene escreto nel latte materno.

La sicurezza del tolcapone nel lattante non è nota; per questo motivo le donne non devono allattare durante la terapia con Tasmar.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Dagli studi clinici, Tasmar non risulta influenzare negativamente la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che la loro capacità di guida di veicoli o di uso di macchine può essere compromessa dai sintomi della malattia di Parkinson.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali più spesso osservati nei pazienti in terapia con Tasmar e che si sono manifestati più frequentemente rispetto ai pazienti trattati con placebo sono stati: discinesia, nausea, disturbi del sonno, anoressia e diarrea.

Nel corso degli studi clinici con Tasmar, l'unico effetto collaterale che conduceva comunemente all'interruzione della terapia è stata la diarrea (vedere anche Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego - Sezione 4.4)

A seguito della riduzione del dosaggio o interruzione del trattamento con Tasmar ed altri farmaci dopaminergici concomitanti, sono stati riportati casi isolati di pazienti con sintomatologia da sospetta Sindrome neurolettica maligna (vedere anche Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego - Sezione 4.4)

Aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) di tre volte più elevati del limite superiore di normalità (ULN) sono stati registrati nell'1% dei pazienti trattati con Tasmar 100 mg tre volte al giorno, e nel 3% dei pazienti trattati con 200 mg tre volte al giorno. Questi aumenti sono comparsi solitamente entro 6-12 settimane dall'inizio della terapia e non erano associati a segni o sintomi clinici. In circa la metà dei casi i livelli delle transaminasi sono ritornati spontaneamente al valore di pretrattamento mentre i pazienti hanno continuato il loro trattamento con Tasmar. Nella rimanente parte dei pazienti, interrompendo il trattamento, i livelli delle transaminasi sono ritornati ai valori di pretrattamento.

Discromia delle urine: Tolcapone e i suoi metaboliti sono di colore giallo e possono causare una accentuazione del colore dell'urina, priva di significato patologico.

L'esperienza con Tasmar ottenuta con studi randomizzati, placebo controllati, in parallelo in pazienti con Morbo di Parkinson é mostrata nella tabella seguente, in cui sono elencati gli eventi avversi, potenzialmente correlati al Tasmar.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Un effetto embriofetotossico è stato osservato, nel ratto e nel coniglio, dopo somministrazione di tolcapone (vedere anche Dati preclinici di sicurezza - Sezione 5.3.).

Non vi è esperienza riguardo l'uso di Tasmar in donne in gravidanza. Per questo motivo, Tasmar deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto se il possibile beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Studi sull'animale indicano che il tolcapone viene escreto nel latte materno.

La sicurezza del tolcapone nel lattante non è nota; per questo motivo le donne non devono allattare durante la terapia con Tasmar.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Dagli studi clinici, Tasmar non risulta influenzare negativamente la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che la loro capacità di guida di veicoli o di uso di macchine può essere compromessa dai sintomi della malattia di Parkinson.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali più spesso osservati nei pazienti in terapia con Tasmar e che si sono manifestati più frequentemente rispetto ai pazienti trattati con placebo sono stati: discinesia, nausea, disturbi del sonno, anoressia e diarrea.

Nel corso degli studi clinici con Tasmar, l'unico effetto collaterale che conduceva comunemente all'interruzione della terapia è stata la diarrea (vedere anche Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego - Sezione 4.4)

A seguito della riduzione del dosaggio o interruzione del trattamento con Tasmar ed altri farmaci dopaminergici concomitanti, sono stati riportati casi isolati di pazienti con sintomatologia da sospetta Sindrome neurolettica maligna (vedere anche Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego - Sezione 4.4)

Aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) di tre volte più elevati del limite superiore di normalità (ULN) sono stati registrati nell'1% dei pazienti trattati con Tasmar 100 mg tre volte al giorno, e nel 3% dei pazienti trattati con 200 mg tre volte al giorno. Questi aumenti sono comparsi solitamente entro 6-12 settimane dall'inizio della terapia e non erano associati a segni o sintomi clinici. In circa la metà dei casi i livelli delle transaminasi sono ritornati spontaneamente al valore di pretrattamento mentre i pazienti hanno continuato il loro trattamento con Tasmar. Nella rimanente parte dei pazienti, interrompendo il trattamento, i livelli delle transaminasi sono ritornati ai valori di pretrattamento.

Discromia delle urine: Tolcapone e i suoi metaboliti sono di colore giallo e possono causare una accentuazione del colore dell'urina, priva di significato patologico.

L'esperienza con Tasmar ottenuta con studi randomizzati, placebo controllati, in parallelo in pazienti con Morbo di Parkinson é mostrata nella tabella seguente, in cui sono elencati gli eventi avversi, potenzialmente correlati al Tasmar.

Elenco degli eventi avversi potenzialmente correlati al Tasmar e incidenza negli studi di fase III controllati con placebo:

Eventi avversi	Placebo N=298 (%)	100 mg Tolcapone N=296 (%)	200 mg Tolcapone N=298 (%)
† Discinesie	19,8	41,9	51,3
† Nausea	17,8	30,4	34,9
† Disturbi del sonno	18,1	23,6	24,8
† Distonia	17,1	18,6	22,1
† Sogni in eccesso	17,1	21,3	16,4
† Anoressia	12,8	18,9	22,8
† Sintomi legati all'ortostasi	13,8	16,6	16,8
† Sonnolenza	13,4	17,9	14,4
Diarrea	7,7	15,5	18,1
Capogiri	9,7	13,2	6,4
† Disorientamento	8,7	10,5	10,4
Cefalea	7,4	9,8	11,4
† Allucinazioni	5,4	8,4	10,4
† Vomito	3,7	8,4	9,7
Costipazione	5,0	6,4	8,4
Infezioni delle alte vie respiratorie	3,4	4,7	7,4
Sudorazione eccessiva	2,3	4,4	7,4
Xerostomia	2,3	4,7	6,4
Dolore Addominale	2,7	4,7	5,7
† Sincope	2,7	4,1	5,0
Discromia delle urine	0,7	2,4	7,4
Dispepsia	1,7	4,1	3,0
Influenza	1,7	3,0	4,0
Dolore toracico	1,3	3,4	1,0
Ipocinesia	0,7	0,7	2,7

† sintomi potenzialmente indotti da levodopa

4.9 Sovradosaggio

La dose più elevata di tolcapone somministrata nell'uomo, con o senza l'associazione di levodopa, è stata di 800 mg tre volte al giorno, in uno studio della durata di una settimana in volontari anziani sani. Le concentrazioni di picco plasmatico di tolcapone raggiunte con questa dose sono stati in media pari a 30 µg/ml (mentre sono state rispettivamente di 3 e 6 µg/ml con 100 mg e 200 mg di tolcapone). Sono stati segnalati sintomi, quali nausea, vomito e capogiri, particolarmente nella terapia di associazione con levodopa.

In base a studi preclinici sull'animale, la concentrazione plasmatica letale di tolcapone è superiore a 100 µg/ml. Difficoltà respiratorie sono state osservate nel ratto con dosi elevate, somministrate per via orale (gavage) e per via endovenosa, e nel cane in seguito alla somministrazione rapida per via endovenosa.

Trattamento del sovradosaggio: Si consiglia il ricovero ospedaliero in caso di sovradosaggio. Mettere in atto i provvedimenti generali atti a preservare le funzioni vitali. Sulla base delle proprietà fisico-chimiche del composto, l'emodialisi è probabilmente di scarso beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Il tolcapone è un inibitore selettivo e reversibile delle catecol-O-metiltransferasi (COMT), attivo dopo somministrazione per via orale. Somministrato contemporaneamente a levodopa e ad un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (AADC-I), favorisce la stabilizzazione dei livelli plasmatici di levodopa, riducendo il metabolismo di quest'ultima a 3-metossi-4-idrossi-L-fenilalanina (3-OMD).

Elenco degli eventi avversi potenzialmente correlati al Tasmar e incidenza negli studi di fase III controllati con placebo:

Eventi avversi	Placebo N=298 (%)	100 mg Tolcapone N=296 (%)	200 mg Tolcapone N=298 (%)
† Discinesie	19,8	41,9	51,3
† Nausea	17,8	30,4	34,9
† Disturbi del sonno	18,1	23,6	24,8
† Distonia	17,1	18,6	22,1
† Sogni in eccesso	17,1	21,3	16,4
† Anoressia	12,8	18,9	22,8
† Sintomi legati all'ortostasi	13,8	16,6	16,8
† Sonnolenza	13,4	17,9	14,4
Diarrea	7,7	15,5	18,1
Capogiri	9,7	13,2	6,4
† Disorientamento	8,7	10,5	10,4
Cefalea	7,4	9,8	11,4
† Allucinazioni	5,4	8,4	10,4
† Vomito	3,7	8,4	9,7
Costipazione	5,0	6,4	8,4
Infezioni delle alte vie respiratorie	3,4	4,7	7,4
Sudorazione eccessiva	2,3	4,4	7,4
Xerostomia	2,3	4,7	6,4
Dolore Addominale	2,7	4,7	5,7
† Sincope	2,7	4,1	5,0
Discromia delle urine	0,7	2,4	7,4
Dispepsia	1,7	4,1	3,0
Influenza	1,7	3,0	4,0
Dolore toracico	1,3	3,4	1,0
Ipocinesia	0,7	0,7	2,7

† sintomi potenzialmente indotti da levodopa

4.9 Sovradosaggio

La dose più elevata di tolcapone somministrata nell'uomo, con o senza l'associazione di levodopa, è stata di 800 mg tre volte al giorno, in uno studio della durata di una settimana in volontari anziani sani. Le concentrazioni di picco plasmatico di tolcapone raggiunte con questa dose sono stati in media pari a 30 µg/ml (mentre sono state rispettivamente di 3 e 6 µg/ml con 100 mg e 200 mg di tolcapone). Sono stati segnalati sintomi, quali nausea, vomito e capogiri, particolarmente nella terapia di associazione con levodopa.

In base a studi preclinici sull'animale, la concentrazione plasmatica letale di tolcapone è superiore a 100 µg/ml. Difficoltà respiratorie sono state osservate nel ratto con dosi elevate, somministrate per via orale (gavage) e per via endovenosa, e nel cane in seguito alla somministrazione rapida per via endovenosa.

Trattamento del sovradosaggio: Si consiglia il ricovero ospedaliero in caso di sovradosaggio. Mettere in atto i provvedimenti generali atti a preservare le funzioni vitali. Sulla base delle proprietà fisico-chimiche del composto, l'emodialisi è probabilmente di scarso beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Il tolcapone è un inibitore selettivo e reversibile delle catecol-O-metiltransferasi (COMT), attivo dopo somministrazione per via orale. Somministrato contemporaneamente a levodopa e ad un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (AADC-I), favorisce la stabilizzazione dei livelli plasmatici di levodopa, riducendo il metabolismo di quest'ultima a 3-metossi-4-idrossi-L-fenilalanina (3-OMD).

Nei pazienti affetti da morbo di Parkinson elevati livelli plasmatici di 3-OMD sono stati associati ad una scarsa risposta alla levodopa. Il tolcapone riduce in maniera considerevole la formazione di 3-OMD.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco antiparkinson, codice ATC N04BX01

Farmacologia clinica:

Gli studi eseguiti su volontari sani hanno mostrato che il tolcapone, somministrato per via orale, inibisce in modo reversibile l'attivitá dell'enzima COMT eritrocitario. L'inibizione é strettamente correlata alla concentrazione plasmatica di tolcapone. Con 200 mg di tolcapone, la massima inibizione dell'attivitá delle COMT eritrocitarie é in media superiore all'80%. Con un dosaggio pari a 200 mg di tolcapone tre volte al giorno, l'inibizione dell'attivitá delle COMT eritrocitarie é, alle concentrazioni plasmatiche minime, attorno al 30 - 45% senza sviluppo di tolleranza.

A seguito della sospensione di tolcapone, si é osservato un transitorio aumento dell'attivitá delle COMT eritrocitarie, rispetto ai livelli di attivitá pre-trattamento. Tuttavia, uno studio condotto su pazienti affetti da morbo di Parkinson, ha confermato che, a seguito dell'interruzione del trattamento, non vi é stata alcuna variazione significativa della farmacocinetica della levodopa o della risposta del paziente alla levodopa rispetto a prima del trattamento.

Quando Tasmar viene somministrato in combinazione alla levodopa, aumenta di circa due volte la biodisponibilitá relativa (AUC) della levodopa. Ció é conseguente ad un decremento della clearance della L-dopa che risulta in un prolungamento dell'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2\beta}$) della levodopa. In genere né la concentrazione plasmatica media di picco della levodopa (C_{max}) né il tempo necessario per raggiungerla (t_{max}) hanno subito variazioni. L'effetto desiderato si manifesta dopo la prima somministrazione. Studi condotti in volontari sani e in pazienti parkinsoniani hanno confermato che l'effetto massimo si ottiene con 100 - 200 mg di tolcapone. Il tolcapone, somministrato in associazione a levodopa e ad un inibitore della decarbossilasi (benserazide o carbidopa), provoca una riduzione considerevole e dose-dipendente dei livelli plasmatici della 3-OMD.

L'effetto indotto da tolcapone sulla farmacocinetica della levodopa é analogo per tutte le formulazioni di levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa: esso è indipendente dalla dose di levodopa, dal rapporto quantitativo tra levodopa e AADC-I (benserazide o carbidopa) e dall'uso di formulazioni a rilascio controllato.

Studi clinici :

Gli studi clinici hanno evidenziato, nei pazienti trattati con Tasmar, una significativa riduzione della durata del periodo OFF pari al 20% - 30% circa, ed un aumento analogo della durata del periodo ON, parallelamente ad una riduzione della gravitá dei sintomi in pazienti fluttuanti. Anche la valutazione globale dell'efficacia, eseguita dal responsabile dello studio clinico, ha mostrato un miglioramento significativo.

In uno studio clinico in pazienti privi di fluttuazioni motorie da deterioramento di fine dose, Tasmar é stato significativamente superiore al placebo nel migliorare la funzionalitá motoria e la capacitá di attendere alle abituali occupazioni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A dosi terapeutiche, la farmacocinetica del tolcapone é lineare e indipendente dalla concomitante somministrazione di levodopa/AADC-I (benserazide o carbidopa).

Assorbimento: Tolcapone viene assorbito rapidamente con un tempo di comparsa del picco plasmatico (t_{max}) di circa 2 ore. La biodisponibilitá assoluta della somministrazione orale é circa del 65%. Non vi é accumulo con la posologia di 100 o 200 mg di tolcapone tre volte al giorno. A queste dosi, la C_{max} é rispettivamente di circa 3 µg/ml e 6 µg/ml. L'assunzione di cibo ritarda e riduce l'assorbimento di tolcapone, ma la biodisponibilitá relativa di una dose di tolcapone assunta assieme ad un pasto rimane dell' 80-90%.

Distribuzione: Il volume di distribuzione del tolcapone (V_{ss}) é basso (9 litri). Il tolcapone non si distribuisce diffusamente nei tessuti, a causa del forte legame con le proteine plasmatiche (>99,9%). Esperimenti in vitro hanno dimostrato che il tolcapone si lega principalmente all'albumina sierica.

Metabolismo/Eliminazione: Il tolcapone viene metabolizzato quasi completamente prima di essere escreto nelle urine, dove si trova in forma immodificata soltanto in minima percentuale (0,5% della dose). La principale via di metabolizzazione del tolcapone é la coniugazione con formazione del suo glucuronide, farmacologicamente inattivo. Inoltre, la molecola viene metilata dalle COMT a 3-O-metil-tolcapone e metabolizzato dal citocromo P450 3A4 e P450 2A6 ad alcool primario (idrossilazione del gruppo metilico), che viene in seguito ossidato ad acido carbossilico. La riduzione ad amina corrispondente cosí come la conseguente N-acetilazione avviene in minor misura. Dopo somministrazione orale, il 60% dei prodotti di metabolizzazione del farmaco sono eliminati con l'urina ed il 40% con le feci.

Il tolcapone é un farmaco a basso coefficiente di estrazione (coefficiente di estrazione = 0,15) con una clearance sistemica moderata, di circa 7 l/h. Il $t_{1/2\beta}$ del tolcapone è di circa 2 ore.

Insufficienza epatica: Uno studio in pazienti con insufficienza epatica ha mostrato che una moderata malattia epatica non cirrotica non modifica la farmacocinetica di tolcapone. Tuttavia, in pazienti con cirrosi epatica moderata, la clearance del tolcapone libero era ridotta di circa il 50%. Questa riduzione puó determinare un incremento della concentrazione media del farmaco libero pari al doppio (vedi Posologia - Sezione 4.2).

Insufficienza renale: La farmacocinetica di tolcapone in pazienti con insufficienza renale non é stata studiata. Comunque, la relazione tra la farmacocinetica di tolcapone e la funzione renale é stata studiata con i dati di farmacocinetica della popolazione, nel corso di studi clinici. Dati da piú di 400 pazienti hanno confermato, con un largo spettro di valori di clearance della creatinina (30-130 ml/min) che la farmacocinetica del tolcapone non é influenzata dalla funzionalitá renale. Ció puó essere spiegato dal fatto che solo una frazione insignificante del tolcapone immodificato é escreta nelle urine, e il principale metabolita, tolcapone-glucuronide, é escreto sia con le urine che con la bile (feci).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi, Mutagenesi: Durante uno studio di carcinogenesi della durata di 24 mesi, il 3% e 5%, rispettivamente, dei ratti nei gruppi per le dosi medie ed alte ha mostrato delle neoplasie renali di tipo epiteliale (adenomi o carcinomi). Tali neoplasie sono state considerate dovute alla necrosi di una singola cellula e dalla prolungata riparazione come conseguenza del cronico danno cellulare, nel tubulo prossimale. I primi segni di tossicità cellulare a livello del tubulo prossimale sono stati osservati nello studio di tossicità nel ratto della durata di 12 mesi, a concentrazioni plasmatiche AUC circa 10 volte più grandi di quelle in pazienti. Nessuna evidenza di tossicità renale è stata osservata nel gruppo di ratti trattati abasse dosi, nello studio di carcinogenesi, equivalente ad almeno due volte la AUC terapeutica. Non si sono avute simili osservazioni a livello renale in uno studio di carcinogenesi nel topo, od in uno studio di tossicità nel cane della durata di 12 mesi, con concentrazioni plasmatiche almeno sei e sette volte sopra le concentrazioni terapeutiche, rispettivamente.

Una aumentata incidenza di adenocarcinomi uterini è stata osservata in uno studio di carcinogenesi nel ratto, nel gruppo a dose alta. Ciò è molto probabilmente dovuto ad un'azione farmacodinamica risultante in una ridotta secrezione di prolattina ed in una dominanza estrogenica. Il meccanismo è specifico del ratto.

Una completa serie di studi di mutagenesi non ha evidenziato alcuna genotossicità per tolcapone.

Tossicitá riproduttiva: Tolcapone da solo non ha mostrato un effetto teratogeno o rilevanti effetti sulla fertilitá. Sono stati osservati riassorbimento, riduzione del numero di piccoli per nidiata, riduzione della performance nelle prove di apprendimento per i piccoli di ratto femmina, a dosi associate con una tossicitá nell'animale gravido. Nel coniglio, é stato osservato un effetto abortivo.

Distribuzione: Il volume di distribuzione del tolcapone (V_{ss}) é basso (9 litri). Il tolcapone non si distribuisce diffusamente nei tessuti, a causa del forte legame con le proteine plasmatiche (>99,9%). Esperimenti *in vitro hanno dimostrato che il tolcapone si lega principalmente all'albumina sierica.*

Metabolismo/Eliminazione: Il tolcapone viene metabolizzato quasi completamente prima di essere escreto nelle urine, dove si trova in forma immodificata soltanto in minima percentuale (0,5% della dose). La principale via di metabolizzazione del tolcapone é la coniugazione con formazione del suo glucuronide, farmacologicamente inattivo. Inoltre, la molecola viene metilata dalle COMT a 3-O-metil-tolcapone e metabolizzato dal citocromo P450 3A4 e P450 2A6 ad alcool primario (idrossilazione del gruppo metilico), che viene in seguito ossidato ad acido carbossilico. La riduzione ad amina corrispondente cosí come la conseguente N-acetilazione avviene in minor misura. Dopo somministrazione orale, il 60% dei prodotti di metabolizzazione del farmaco sono eliminati con l'urina ed il 40% con le feci.

Il tolcapone é un farmaco a basso coefficiente di estrazione (coefficiente di estrazione = 0,15) con una clearance sistemica moderata, di circa 7 l/h. Il $t_{1/2\beta}$ del tolcapone è di circa 2 ore.

Insufficienza epatica: Uno studio in pazienti con insufficienza epatica ha mostrato che una moderata malattia epatica non cirrotica non modifica la farmacocinetica di tolcapone. Tuttavia, in pazienti con cirrosi epatica moderata, la clearance del tolcapone libero era ridotta di circa il 50%. Questa riduzione puó determinare un incremento della concentrazione media del farmaco libero pari al doppio (vedi Posologia - Sezione 4.2).

Insufficienza renale: La farmacocinetica di tolcapone in pazienti con insufficienza renale non é stata studiata. Comunque, la relazione tra la farmacocinetica di tolcapone e la funzione renale é stata studiata con i dati di farmacocinetica della popolazione, nel corso di studi clinici. Dati da piú di 400 pazienti hanno confermato, con un largo spettro di valori di clearance della creatinina (30-130 ml/min) che la farmacocinetica del tolcapone non é influenzata dalla funzionalitá renale. Ció puó essere spiegato dal fatto che solo una frazione insignificante del tolcapone immodificato é escreta nelle urine, e il principale metabolita, tolcapone-glucuronide, é escreto sia con le urine che con la bile (feci).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi, Mutagenesi: Durante uno studio di carcinogenesi della durata di 24 mesi, il 3% e 5%, rispettivamente, dei ratti nei gruppi per le dosi medie ed alte ha mostrato delle neoplasie renali di tipo epiteliale (adenomi o carcinomi). Tali neoplasie sono state considerate dovute alla necrosi di una singola cellula e dalla prolungata riparazione come conseguenza del cronico danno cellulare, nel tubulo prossimale. I primi segni di tossicità cellulare a livello del tubulo prossimale sono stati osservati nello studio di tossicità nel ratto della durata di 12 mesi, a concentrazioni plasmatiche AUC circa 10 volte più grandi di quelle in pazienti. Nessuna evidenza di tossicità renale è stata osservata nel gruppo di ratti trattati abasse dosi, nello studio di carcinogenesi, equivalente ad almeno due volte la AUC terapeutica. Non si sono avute simili osservazioni a livello renale in uno studio di carcinogenesi nel topo, od in uno studio di tossicità nel cane della durata di 12 mesi, con concentrazioni plasmatiche almeno sei e sette volte sopra le concentrazioni terapeutiche, rispettivamente.

Una aumentata incidenza di adenocarcinomi uterini è stata osservata in uno studio di carcinogenesi nel ratto, nel gruppo a dose alta. Ciò è molto probabilmente dovuto ad un'azione farmacodinamica risultante in una ridotta secrezione di prolattina ed in una dominanza estrogenica. Il meccanismo è specifico del ratto.

Una completa serie di studi di mutagenesi non ha evidenziato alcuna genotossicità per tolcapone.

Tossicitá riproduttiva: Tolcapone da solo non ha mostrato un effetto teratogeno o rilevanti effetti sulla fertilitá. Sono stati osservati riassorbimento, riduzione del numero di piccoli per nidiata, riduzione della performance nelle prove di apprendimento per i piccoli di ratto femmina, a dosi associate con una tossicitá nell'animale gravido. Nel coniglio, é stato osservato un effetto abortivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: calcio fosfato bibasico (anidro), cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone K30, sodio amido glicolato, lattosio, talco, magnesio stearato.

Lacca di rivestimento: metilidrossipropilcellulosa, talco, ossido di ferro giallo (E 172), etilcellulosa, titanio biossido (E 171), triacetina, sodio laurilsolfato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non pertinente.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Tasmar è disponibile in blister di PVC/PE/PVDC (confezioni da 30 e 60 compresse) ed in flaconi di vetro (confezione da 100 compresse).

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Ltd.,
40 Broadwater Road,
Welwyn Garden City,
Hertfordshire,
AL7 3AY,
United Kingdom

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/97/044/004-6

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

27 agosto 1997

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DELL'IMPORTAZIONE E DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo:

Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Strasse 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germania.
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 26 aprile 1990 dal Regierungspräsidium Freiburg, Germania.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo:

Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Strasse 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germania.
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 26 aprile 1990 dal Regierungspräsidium Freiburg, Germania.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

TESTO DELL'ASTUCCIO PER TASMAR 100 MG (CONFEZIONI IN FLACONE, 100 COMPRESSE RIVESTITE DA FILM) E TESTO DELL'ETICHETTA DEL FLACONE PER TASMAR 100 MG

Tasmar 100 mg

Tolcapone

100 compresse rivestite da film

1 compressa rivestita da film contiene: tolcapone 100 mg, coloranti (E 171, E 172) e lattosio.

Le compresse devono essere deglutite intere.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Scadenza: mese/anno

Titolare AIC: Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali:

Lotto n:

A. ETICHETTATURA

TESTO DELL'ASTUCCIO PER TASMAR 100 MG (CONFEZIONI IN FLACONE, 100 COMPRESSE RIVESTITE DA FILM) E TESTO DELL'ETICHETTA DEL FLACONE PER TASMAR 100 MG

Tasmar 100 mg

Tolcapone

100 compresse rivestite da film

1 compressa rivestita da film contiene: tolcapone 100 mg, coloranti (E 171, E 172) e lattosio.

Le compresse devono essere deglutite intere.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Scadenza: mese/anno

Titolare AIC: Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali:

Lotto n:

TESTO DELL'ASTUCCIO PER TASMAR 100 MG (CONFEZIONI IN BLISTER, 60 COMPRESSE RIVESTITE DA FILM)

Tasmar 100 mg

Tolcapone

60 compresse rivestite da film

1 compressa rivestita da film contiene: tolcapone 100 mg, coloranti (E 171, E 172) e lattosio.

Le compresse devono essere deglutite intere.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Scadenza: mese/anno

Titolare AIC: Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali:

Lotto n:

TESTO DELL'ASTUCCIO PER TASMAR 100 MG (CONFEZIONI IN BLISTER, 60 COMPRESSE RIVESTITE DA FILM)

Tasmar 100 mg

Tolcapone

60 compresse rivestite da film

1 compressa rivestita da film contiene: tolcapone 100 mg, coloranti (E 171, E 172) e lattosio.

Le compresse devono essere deglutite intere.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Scadenza: mese/anno

Titolare AIC: Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali:

Lotto n:

TESTO DELL'ASTUCCIO PER TASMAR 100 MG (CONFEZIONI IN BLISTER, 30 COMPRESSE RIVESTITE DA FILM)

Tasmar 100 mg

Tolcapone

30 compresse rivestite da film

1 compressa rivestita da film contiene: tolcapone 100 mg, coloranti (E 171, E 172) e lattosio.

Le compresse devono essere deglutite intere.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Scadenza: mese/anno

Titolare AIC: Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali:

Lotto n:

TESTO DELL'ASTUCCIO PER TASMAR 100 MG (CONFEZIONI IN BLISTER, 30 COMPRESSE RIVESTITE DA FILM)

Tasmar 100 mg

Tolcapone

30 compresse rivestite da film

1 compressa rivestita da film contiene: tolcapone 100 mg, coloranti (E 171, E 172) e lattosio.

Le compresse devono essere deglutite intere.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Scadenza: mese/anno

Titolare AIC: Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali:

Lotto n:

TESTO DEL BLISTER PER TASMAR 100 MG

Tasmar 100 mg

Tolcapone

Roche Registration Ltd.

EXP: month/year

Batch:

TESTO DEL BLISTER PER TASMAR 100 MG

Tasmar 100 mg

Tolcapone

Roche Registration Ltd.

EXP: month/year

Batch:

TESTO DELL'ASTUCCIO PER TASMAR 200 MG (CONFEZIONI IN FLACONE, 100 COMPRESSE RIVESTITE DA FILM) E TESTO DELL'ETICHETTA DEL FLACONE PER TASMAR 200 MG

Tasmar 200 mg

Tolcapone

100 compresse rivestite da film

1 compressa rivestita da film contiene: tolcapone 200 mg, coloranti (E 171, E 172) e lattosio.

Le compresse devono essere deglutite intere.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Scadenza: mese/anno

Titolare AIC: Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali:

Lotto n:

TESTO DELL'ASTUCCIO PER TASMAR 200 MG (CONFEZIONI IN BLISTER, 60 COMPRESSE RIVESTITE DA FILM)

Tasmar 200 mg

Tolcapone

60 compresse rivestite da film

1 compressa rivestita da film contiene: tolcapone 200 mg, coloranti (E 171, E 172) e lattosio.

Le compresse devono essere deglutite intere.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Scadenza: mese/anno

Titolare AIC: Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali:

Lotto n:

TESTO DELL'ASTUCCIO PER TASMAR 200 MG (CONFEZIONI IN BLISTER, 30 COMPRESSE RIVESTITE DA FILM)

Tasmar 200 mg

Tolcapone

30 compresse rivestite da film

1 compressa rivestita da film contiene: tolcapone 200 mg, coloranti (E 171, E 172) e lattosio.

Le compresse devono essere deglutite intere.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Scadenza: mese/anno

Titolare AIC: Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali:

Lotto n:

TESTO DELL'ASTUCCIO PER TASMAR 200 MG (CONFEZIONI IN BLISTER, 30 COMPRESSE RIVESTITE DA FILM)

Tasmar 200 mg

Tolcapone

30 compresse rivestite da film

1 compressa rivestita da film contiene: tolcapone 200 mg, coloranti (E 171, E 172) e lattosio.

Le compresse devono essere deglutite intere.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Scadenza: mese/anno

Titolare AIC: Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali:

Lotto n:

TESTO DEL BLISTER PER TASMAR 200 MG

Tasmar 200 mg

Tolcapone

Roche Registration Ltd.

EXP: month/year

Batch:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasmar 100 mg.
Tolcapone

2. INDICAZIONE COMPLETA DEL PRINCIPIO ATTIVO E DEGLI ECCIPIENTI

Principio attivo:
Tasmar 100 mg contiene 100 mg di tolcapone.
Eccipienti:
Nucleo della compressa: calcio fosfato bibasico anidro, cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone K 30, sodio amido glicolato, lattosio, talco, magnesio stearato.
Lacca di rivestimento: metilidrossipropilcellulosa, talco, ossido di ferro giallo (E172), etilcellulosa, titanio biossido (E171), triacetina, sodio laurilsolfato.

3. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Tasmar si presenta in forma di compresse rivestite da film contenenti 100 mg di tolcapone. Le compresse da 100 mg sono disponibili in blister in confezioni da 30 e 60 compresse ed in flaconi di vetro in confezioni da 100 compresse.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

La catecol-O-metiltransferasi (COMT, un'enzima presente nel nostro organismo) metabolizza la levodopa. Tasmar blocca le COMT e riduce il metabolismo della levodopa. Questo significa che quando e assunto con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, si dovrebbe avere un miglioramento dei sintomi del Morbo di Parkinson e può anche significare una riduzione della posologia di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa.

5. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K.

NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE

Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Strasse 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germania.

6. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Tasmar viene usato in associazione a levodopa/carbidopa e a levodopa/benserazide quando questi farmaci non possono stabilizzare il Suo morbo di Parkinson.

7. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DELL'USO DEL MEDICINALE:

Controindicazioni

Non deve usare Tasmar se è allergico al tolcapone o a qualsiasi suo componente inattivo precedentemente elencato.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasmar 100 mg.
Tolcapone

2. INDICAZIONE COMPLETA DEL PRINCIPIO ATTIVO E DEGLI ECCIPIENTI

Principio attivo:
Tasmar 100 mg contiene 100 mg di tolcapone.
Eccipienti:
Nucleo della compressa: calcio fosfato bibasico anidro, cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone K 30, sodio amido glicolato, lattosio, talco, magnesio stearato.
Lacca di rivestimento: metilidrossipropilcellulosa, talco, ossido di ferro giallo (E172), etilcellulosa, titanio biossido (E171), triacetina, sodio laurilsolfato.

3. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Tasmar si presenta in forma di compresse rivestite da film contenenti 100 mg di tolcapone. Le compresse da 100 mg sono disponibili in blister in confezioni da 30 e 60 compresse ed in flaconi di vetro in confezioni da 100 compresse.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

La catecol-O-metiltransferasi (COMT, un'enzima presente nel nostro organismo) metabolizza la levodopa. Tasmar blocca le COMT e riduce il metabolismo della levodopa. Questo significa che quando e assunto con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, si dovrebbe avere un miglioramento dei sintomi del Morbo di Parkinson e può anche significare una riduzione della posologia di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa.

5. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K.

NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE

Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Strasse 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germania.

6. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Tasmar viene usato in associazione a levodopa/carbidopa e a levodopa/benserazide quando questi farmaci non possono stabilizzare il Suo morbo di Parkinson.

7. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DELL'USO DEL MEDICINALE:

Controindicazioni

Non deve usare Tasmar se è allergico al tolcapone o a qualsiasi suo componente inattivo precedentemente elencato.

Precauzioni particolari

Informi il suo medico curante prima di iniziare la terapia con Tasmar se:
- soffre di malattie del fegato,
- soffre di altre malattie oltre al morbo di Parkinson,
- e allergico ad altri farmaci, cibi e coloranti,
- prende altri farmaci, tra cui anche quelli che non necessitano di prescrizione medica.

Immediatamente dopo aver iniziato la terapia con Tasmar e nel corso di questa, potrà accusare sintomi dovuti alla levodopa, quali discinesia (movimenti involontari) e nausea. Perciò, se dovesse sentirsi poco bene, avvisi il suo medico, in quanto è possibile che debba essere modificata la posologia della levodopa.

Se accusa diarrea persistente o grave avvisi il suo medico.

Il trattamento con Tasmar può a volte portare a disturbi della funzionalità epatica. Il medico può chiederle di sottoporsi regolarmente ad analisi del sangue per controllare la funzionalità epatica.

Molto raramente, in seguito alla riduzione improvvisa o all'interruzione di Tasmar o di un altro farmaco antiparkinson, può accusare sintomi gravi, quali rigidità muscolare, febbre o confusione mentale. Se accade avvisi il suo medico.
Questo farmaco può causare una modificazione del colore giallo dell'urina, priva di significato patologico.

Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione che possono alterare l'effetto del medicinale

Informi il suo medico riguardo a tutti gli altri farmaci che prende, ed in modo particolare se prende degli antidepressivi, α-metildopa (antipertensivo), apomorfina (usata per il morbo di Parkinson), dobutamina (usata per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia), adrenalina (usata per l'attacco cardiaco) e isoprenalina (usata per l'attacco cardiaco).

Quando prende Tasmar insieme ad anticoagulanti (farmaci che prevengono la coagulazione del sangue) del tipo del warfarin, il suo medico le potrà chiedere di sottoporsi regolarmente ad analisi del sangue per controllare la coagulazione del sangue.

Se deve essere ricoverato o se le viene prescritto un nuovo farmaco, deve avvertire il medico che e in terapia con Tasmar.

Avvertenze speciali

Uso nei bambini
Tasmar non va somministrato ai bambini.

Gravidanza e allattamento
Deve informare il medico se è incinta o se prevede una gravidanza. Il suo medico la metterà al corrente sui rischi ed i benefici del Tasmar durante la gravidanza.

Gli effetti del Tasmar non sono stati studiati nel lattante. Per questo motivo non si deve allattare durante la terapia con Tasmar.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine
Tasmar influenza i sintomi causati dalla malattia di Parkinson.
Poiché la sua capacità di guidare veicoli o di usare macchine può essere compromessa dalla malattia di Parkinson, è opportuno che ne parli al suo medico.

8. ISTRUZIONI PER UNA CORRETTA UTILIZZAZIONE:

Posologia e frequenza di somministrazione

La posologia raccomandata di Tasmar è di 100 mg o 200 mg tre volte al giorno. La prima dose di Tasmar deve essere presa insieme alla prima dose giornaliera di levodopa e le dosi successive di Tasmar devono essere somministrate a circa 6 e 12 ore di distanza dalla prima dose. Questo significa una compressa al mattino, una a metà giornata e una compressa la sera.

All'inizio e durante il trattamento con Tasmar, la posologia della levodopa può essere modificata. Il suo medico le darà informazioni al riguardo.

Informi il suo medico se, per qualsiasi ragione, non ha preso il farmaco esattamente come prescritto. Altrimenti il suo medico può pensare che il farmaco non sia efficace o ben tollerato e puo cambiarle inutilmente la terapia.

Modalità e via di somministrazione

La compressa deve essere deglutita con acqua, e può essere presa ai pasti o lontano dai pasti.

Non rompere o schiacciare le compresse e non assumere la compressa, se danneggiata.

Durata del trattamento

Terapia a lungo termine o come prescritto dal suo medico.

Come agire in caso di sovradosaggio

Se prende più compresse di quante le sono state prescritte, o se qualcun altro inavvertitamente prende il suo farmaco, avvisi immediatamente un medico, il farmacista o l'ospedale, dal momento che può essere necessario un urgente intervento medico.

I sintomi da sovradosaggio possono comprendere nausea, vomito, vertigini e difficoltà respiratorie.

Cosa fare quando non si è preso una o più dosi

Se dimentica una volta di prendere il suo farmaco, lo prenda non appena se ne ricorda, quindi continui a prenderlo ai soliti orari. Se ha dimenticato di prenderlo più volte, informi il suo medico e segua il consiglio che il medico le darà.

Non riduca o interrompa la terapia, finché non lo dirà il medico.

9. DESCRIZIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI NEL CORSO DELL'IMPIEGO NORMALE DEL MEDICINALE

Insieme agli effetti desiderati, un farmaco può causare anche degli effetti indesiderati. Avvisi il suo medico o il farmacista, non appena non dovesse sentirsi bene prendendo Tasmar.

Gli effetti indesiderati più frequenti sono: discinesia (movimenti involontari), nausea, disturbi del sonno, mancanza di appetito e diarrea.

Molto raramente, i pazienti possono andare incontro alla sindrome neurolettica maligna (gravi sintomi di irrigidimento muscolare, febbre o confusione mentale) quando la terapia antiparkinson viene ridotta improvvisamente o interrotta.

Avvisi il suo medico o il farmacista se nota qualsiasi altro effetto indesiderato.

8. ISTRUZIONI PER UNA CORRETTA UTILIZZAZIONE:

Posologia e frequenza di somministrazione

La posologia raccomandata di Tasmar è di 100 mg o 200 mg tre volte al giorno. La prima dose di Tasmar deve essere presa insieme alla prima dose giornaliera di levodopa e le dosi successive di Tasmar devono essere somministrate a circa 6 e 12 ore di distanza dalla prima dose. Questo significa una compressa al mattino, una a metà giornata e una compressa la sera.

All'inizio e durante il trattamento con Tasmar, la posologia della levodopa può essere modificata. Il suo medico le darà informazioni al riguardo.

Informi il suo medico se, per qualsiasi ragione, non ha preso il farmaco esattamente come prescritto. Altrimenti il suo medico può pensare che il farmaco non sia efficace o ben tollerato e puo cambiarle inutilmente la terapia.

Modalità e via di somministrazione

La compressa deve essere deglutita con acqua, e può essere presa ai pasti o lontano dai pasti.

Non rompere o schiacciare le compresse e non assumere la compressa, se danneggiata.

Durata del trattamento

Terapia a lungo termine o come prescritto dal suo medico.

Come agire in caso di sovradosaggio

Se prende più compresse di quante le sono state prescritte, o se qualcun altro inavvertitamente prende il suo farmaco, avvisi immediatamente un medico, il farmacista o l'ospedale, dal momento che può essere necessario un urgente intervento medico.

I sintomi da sovradosaggio possono comprendere nausea, vomito, vertigini e difficoltà respiratorie.

Cosa fare quando non si è preso una o più dosi

Se dimentica una volta di prendere il suo farmaco, lo prenda non appena se ne ricorda, quindi continui a prenderlo ai soliti orari. Se ha dimenticato di prenderlo più volte, informi il suo medico e segua il consiglio che il medico le darà.

Non riduca o interrompa la terapia, finché non lo dirà il medico.

9. DESCRIZIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI NEL CORSO DELL'IMPIEGO NORMALE DEL MEDICINALE

Insieme agli effetti desiderati, un farmaco può causare anche degli effetti indesiderati. Avvisi il suo medico o il farmacista, non appena non dovesse sentirsi bene prendendo Tasmar.

Gli effetti indesiderati più frequenti sono: discinesia (movimenti involontari), nausea, disturbi del sonno, mancanza di appetito e diarrea.

Molto raramente, i pazienti possono andare incontro alla sindrome neurolettica maligna (gravi sintomi di irrigidimento muscolare, febbre o confusione mentale) quando la terapia antiparkinson viene ridotta improvvisamente o interrotta.

Avvisi il suo medico o il farmacista se nota qualsiasi altro effetto indesiderato.

10. DATA DI SCADENZA

La data di scadenza è stampata sulla confezione. Non prendere le compresse se la confezione è scaduta.

Tenere il farmaco al di fuori della portata dei bambini.

11. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

12 ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België
N.V. Roche S.A, Rue Dantestraat 75, B-1070 Bruxelles - Brussel
Tel: (02) 525 82 11

Danmark
Roche a/s, Industriholmen 59, DK-2650 Hvidovre
Tel: 36 39 99 99

Deutschland
Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Str.1, D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tel: (07624) 140

Ελλάδα
Roche (Hellas) S.A., 4 Alamanas & Delfon st., GR 151 25 Maroussi, Attiki
Tel: (01) 6806600

España
Productos Roche S.A., C^a. Carabanchel a la de Andalucia s/n,28025 Madrid
Tel: (91) 5086240

France
Produits Roche, 52 Boulevard du Parc. F-92521 Neuilly-s/Seine Cedex
Tel: (0) 1 46 40 50 00

Ireland
Roche Pharmaceuticals, 3 Richview, Clonskeagh, Dublin 14
Tel: (01) 283 7977

Italia
Roche S.p.A., Piazza Durante 11, I-20131 Milano
Tel: (02) 2884

Luxembourg
N.V Roche S.A, Rue Dantestraat 75, B1070 Bruxelles - Brussel
Tel: (02) 525 82 11

Nederland
Roche Nederland B.V., Postbus 42, NL-3640 AA Mijdrecht
Tel: (0297) 291222

Osterreich
Hoffmann-La Roche Wien Gesellschaft m.b.H, Jacquingasse 16-18, A-1030 Wien
Tel: (1) 79 521

Portugal
Roche Farmacêutica Química Lda, Estrada Nacional 249-1, 2700 Amadora
Tel: (01) 4184565

Suomi/Finland
Roche Oy, PL 12, FIN 02631 Espoo/Esbo
Puh/Tel: (09) 525 331

Sverige
Roche AB, Box 47327, S-10074 Stockholm
Tel: (08) 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY
Tel: (01707) 366000

Portugal
Roche Farmacêutica Química Lda, Estrada Nacional 249-1, 2700 Amadora
Tel: (01) 4184565

Suomi/Finland
Roche Oy, PL 12, FIN 02631 Espoo/Esbo
Puh/Tel: (09) 525 331

Sverige
Roche AB, Box 47327, S-10074 Stockholm
Tel: (08) 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY
Tel: (01707) 366000

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasmar 200 mg.
Tolcapone

2. INDICAZIONE COMPLETA DEL PRINCIPIO ATTIVO E DEGLI ECCIPIENTI

Principio attivo:
Tasmar 200 mg contiene 200 mg di tolcapone.
Eccipienti:
Nucleo della compressa: calcio fosfato bibasico anidro, cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone K 30, sodio amido glicolato, lattosio, talco, magnesio stearato.
Lacca di rivestimento: metilidrossipropilcellulosa, talco, ossido di ferro giallo (E172), etilcellulosa, titanio biossido (E171), triacetina, sodio laurilsolfato.

3. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Tasmar si presenta in forma di compresse rivestite da film contenenti 200 mg di tolcapone. Le compresse da 200 mg sono disponibili in blister in confezioni da 30 e 60 compresse ed in flaconi di vetro in confezioni da 100 compresse.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

La catecol-O-metiltransferasi (COMT, un'enzima presente nel nostro organismo) metabolizza la levodopa. Tasmar blocca le COMT e riduce il metabolismo della levodopa. Questo significa che quando e assunto con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, si dovrebbe avere un miglioramento dei sintomi del Morbo di Parkinson e può anche significare una riduzione della posologia di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa.

5. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K.

NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE

Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Strasse 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germania.

6. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Tasmar viene usato in associazione a levodopa/carbidopa e a levodopa/benserazide quando questi farmaci non possono stabilizzare il morbo di Parkinson.

7. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DELL'USO DEL MEDICINALE:

Controindicazioni

Non deve usare Tasmar se è allergico al tolcapone o a qualsiasi suo componente inattivo precedentemente elencato.

Precauzioni particolari

Informi il suo medico curante prima di iniziare la terapia con Tasmar se:
- soffre dimalattie del fegato,
- soffre di altre malattie oltre al morbo di Parkinson,
- e allergico ad altri farmaci, cibi e coloranti,
- prende altri farmaci, tra cui anche quelli che non necessitano di prescrizione medica.

Immediatamente dopo aver iniziato la terapia con Tasmar e nel corso di questa, potrà accusare sintomi dovuti alla levodopa, quali discinesia (movimenti involontari) e nausea. Perciò, se dovesse sentirsi poco bene, avvisi il suo medico, in quanto è possibile che debba essere modificata la posologia della levodopa.

Se accusa diarrea persistente o grave avvisi il suo medico.

Il trattamento con Tasmar può a volte portare a disturbi della funzionalità epatica. Il medico può chiederle di sottoporsi regolarmente ad analisi del sangue per controllare la funzionalità epatica.

Molto raramente, in seguito alla riduzione improvvisa o all'interruzione di Tasmar o di un altro farmaco antiparkinson, può accusare sintomi gravi, quali rigidità muscolare, febbre o confusione mentale. Se accade avvisi il suo medico.
Questo farmaco può causare una modificazione del colore giallo dell'urina, priva di significato patologico.

Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione che possono alterare l'effetto del medicinale

Informi il suo medico riguardo a tutti gli altri farmaci che prende, ed in modo particolare se prende degli antidepressivi, α-metildopa (antipertensivo), apomorfina (usata per il morbo di Parkinson), dobutamina (usata per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia), adrenalina (usata per l'attacco cardiaco) e isoprenalina (usata per l'attacco cardiaco).

Quando prende Tasmar insieme ad anticoagulanti (farmaci che prevengono la coagulazione del sangue) del tipo del warfarin, il suo medico le potrà chiedere di sottoporsi regolarmente ad analisi del sangue per controllare la coagulazione del sangue.

Se deve essere ricoverato o se le viene prescritto un nuovo farmaco, deve avvertire il medico che e in terapia con Tasmar.

Avvertenze speciali

Uso nei bambini
Tasmar non va somministrato ai bambini.

Gravidanza e allattamento
Deve informare il medico se è incinta o se prevede una gravidanza. Il suo medico la metterà al corrente sui rischi ed i benefici del Tasmar durante la gravidanza.

Gli effetti del Tasmar non sono stati studiati nel lattante. Per questo motivo non si deve allattare durante la terapia con Tasmar.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine
Tasmar influenza i sintomi causati dalla malattia di Parkinson.
Poiché la sua capacità di guidare veicoli o di usare macchine può essere compromessa dalla malattia di Parkinson, è opportuno che ne parli al suo medico.

Precauzioni particolari

Informi il suo medico curante prima di iniziare la terapia con Tasmar se:
- soffre dimalattie del fegato,
- soffre di altre malattie oltre al morbo di Parkinson,
- e allergico ad altri farmaci, cibi e coloranti,
- prende altri farmaci, tra cui anche quelli che non necessitano di prescrizione medica.

Immediatamente dopo aver iniziato la terapia con Tasmar e nel corso di questa, potrà accusare sintomi dovuti alla levodopa, quali discinesia (movimenti involontari) e nausea. Perciò, se dovesse sentirsi poco bene, avvisi il suo medico, in quanto è possibile che debba essere modificata la posologia della levodopa.

Se accusa diarrea persistente o grave avvisi il suo medico.

Il trattamento con Tasmar può a volte portare a disturbi della funzionalità epatica. Il medico può chiederle di sottoporsi regolarmente ad analisi del sangue per controllare la funzionalità epatica.

Molto raramente, in seguito alla riduzione improvvisa o all'interruzione di Tasmar o di un altro farmaco antiparkinson, può accusare sintomi gravi, quali rigidità muscolare, febbre o confusione mentale. Se accade avvisi il suo medico.
Questo farmaco può causare una modificazione del colore giallo dell'urina, priva di significato patologico.

Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione che possono alterare l'effetto del medicinale

Informi il suo medico riguardo a tutti gli altri farmaci che prende, ed in modo particolare se prende degli antidepressivi, α-metildopa (antipertensivo), apomorfina (usata per il morbo di Parkinson), dobutamina (usata per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia), adrenalina (usata per l'attacco cardiaco) e isoprenalina (usata per l'attacco cardiaco).

Quando prende Tasmar insieme ad anticoagulanti (farmaci che prevengono la coagulazione del sangue) del tipo del warfarin, il suo medico le potrà chiedere di sottoporsi regolarmente ad analisi del sangue per controllare la coagulazione del sangue.

Se deve essere ricoverato o se le viene prescritto un nuovo farmaco, deve avvertire il medico che e in terapia con Tasmar.

Avvertenze speciali

Uso nei bambini
Tasmar non va somministrato ai bambini.

Gravidanza e allattamento
Deve informare il medico se è incinta o se prevede una gravidanza. Il suo medico la metterà al corrente sui rischi ed i benefici del Tasmar durante la gravidanza.

Gli effetti del Tasmar non sono stati studiati nel lattante. Per questo motivo non si deve allattare durante la terapia con Tasmar.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine
Tasmar influenza i sintomi causati dalla malattia di Parkinson.
Poiché la sua capacità di guidare veicoli o di usare macchine può essere compromessa dalla malattia di Parkinson, è opportuno che ne parli al suo medico.

8. ISTRUZIONI PER UNA CORRETTA UTILIZZAZIONE:

Posologia e frequenza di somministrazione

La posologia raccomandata di Tasmar è di 100 mg o 200 mg tre volte al giorno. La prima dose di Tasmar deve essere presa insieme alla prima dose giornaliera di levodopa e le dosi successive di Tasmar devono essere somministrate a circa 6 e 12 ore di distanza dalla prima dose. Questo significa una compressa al mattino, una a metà giornata e una compressa la sera.

All'inizio e durante il trattamento con Tasmar, la posologia della levodopa può essere modificata. Il suo medico le darà informazioni al riguardo.

Informi il suo medico se, per qualsiasi ragione, non ha preso il farmaco esattamente come prescritto. Altrimenti il suo medico può pensare che il farmaco non sia efficace o ben tollerato e puo cambiarle inutilmente la terapia.

Modalità e via di somministrazione

La compressa deve essere deglutita con acqua, e può essere presa ai pasti o lontano dai pasti.

Non rompere o schiacciare le compresse e non assumere la compressa, se danneggiata.

Durata del trattamento

Terapia a lungo termine o come prescritto dal suo medico.

Come agire in caso di sovradosaggio

Se prende più compresse di quante le sono state prescritte, o se qualcun altro inavvertitamente prende il suo farmaco, avvisi immediatamente un medico, il farmacista o l'ospedale, dal momento che può essere necessario un urgente intervento medico.

I sintomi da sovradosaggio possono comprendere nausea, vomito, vertigini e difficoltà respiratorie.

Cosa fare quando non si è preso una o più dosi

Se dimentica una volta di prendere il suo farmaco, lo prenda non appena se ne ricorda, quindi continui a prenderlo ai soliti orari. Se ha dimenticato di prenderlo più volte, informi il suo medico e segua il consiglio che il medico le darà.

Non riduca o interrompa la terapia, finché non lo dirà il medico.

9. DESCRIZIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI NEL CORSO DELL'IMPIEGO NORMALE DEL MEDICINALE

Insieme agli effetti desiderati, un farmaco può causare anche degli effetti indesiderati. Avvisi il suo medico o il farmacista, non appena non dovesse sentirsi bene prendendo Tasmar.

Gli effetti indesiderati più frequenti sono: discinesia (movimenti involontari), nausea, disturbi del sonno, mancanza di appetito e diarrea.

Molto raramente, i pazienti possono andare incontro alla sindrome neurolettica maligna (gravi sintomi di irrigidimento muscolare, febbre o confusione mentale) quando la terapia antiparkinson viene ridotta improvvisamente o interrotta.

Avvisi il suo medico o il farmacista se nota qualsiasi altro effetto indesiderato.

10. DATA DI SCADENZA

La data di scadenza è stampata sulla confezione. Non prendere le compresse se la confezione è scaduta.

Tenere il farmaco al di fuori della portata dei bambini.

11. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

12 ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/Belgi'
N.V. Roche S.A, Rue Dantestraat 75, B-1070 Bruxelles - Brussel
Tel: (02) 525 82 11

Danmark
Roche a/s, Industriholmen 59, DK-2650 Hvidovre
Tel: 36 39 99 99

Deutschland
Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Str.1, D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tel: (07624) 140

Ελλάδα
Roche (Hellas) S.A., 4 Alamanas & Delfon st., GR 151 25 Maroussi, Attiki
Tel: (01) 6806600

España
Productos Roche S.A., C^a. Carabanchel a la de Andalucia s/n,28025 Madrid
Tel: (91) 5086240

France
Produits Roche, 52 Boulevard du Parc. F-92521 Neuilly-s/Seine Cedex
Tel: (0) 1 46 40 50 00

Ireland
Roche Pharmaceuticals, 3 Richview, Clonskeagh, Dublin 14
Tel: (01) 283 7977

Italia
Roche S.p.A., Piazza Durante 11, I-20131 Milano
Tel: (02) 2884

Luxembourg
N.V Roche S.A, Rue Dantestraat 75, B1070 Bruxelles - Brussel
Tel: (02) 525 82 11

Nederland
Roche Nederland B.V., Postbus 42, NL-3640 AA Mijdrecht
Tel: (0297) 291222

Osterreich
Hoffmann-La Roche Wien Gesellschaft m.b.H, Jacquingasse 16-18, A-1030 Wien
Tel: (1) 79 521

Portugal
Roche Farmacêutica Química Lda, Estrada Nacional 249-1, 2700 Amadora
Tel: (01) 4184565

Suomi/Finland
Roche Oy, PL 12, FIN 02631 Espoo/Esbo
Puh/Tel: (09) 525 331

Sverige
Roche AB, Box 47327, S-10074 Stockholm
Tel: (08) 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY
Tel: (01707) 366000

98A7486

Portugal
Roche Farmacêutica Química Lda, Estrada Nacional 249-1, 2700 Amadora
Tel: (01) 4184565

Suomi/Finland
Roche Oy, PL 12, FIN 02631 Espoo/Esbo
Puh/Tel: (09) 525 331

Sverige
Roche AB, Box 47327, S-10074 Stockholm
Tel: (08) 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY
Tel: (01707) 366000

98A7486

DECRETO 31 luglio 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «ZYPREXA olanzapina». (Decreto UAC/C n. 33).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/96/022/001 - ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale;

EU/1/96/022/002 - ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

EU/1/96/022/003 - ZYPREXA 5 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale;

EU/1/96/022/004 - ZYPREXA 5 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

EU/1/96/022/005 - ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale;

EU/1/96/022/006 - ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite 56 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

EU/1/96/022/007 - ZYPREXA 10 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale;

EU/1/96/022/008 - ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 7 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

EU/1/96/022/009 - ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

EU/1/96/022/010 - ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 56 compresse rivestite in strisce per scatola via orale.

Titolare A.I.C.: Eli Lilly Nederland BV - Krijtwal 17-23, 3432 ZT - Nieuwegein Nederland.

IL DIRIGENTE GENERALE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 27 settembre 1996, n. C (96) 2643 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «ZYPREXA olanzapina»;

Vista la decisione della Commissione europea del 3 marzo 1998, n. C(98)528 recante la modifica dell'autorizzazione all'immisisone in commercio della specialità medicinale «ZYPREXA olanzapina», notificata alla Repubblica italiana il 5 marzo 1998 e pervenuta a questa Amministrazione il 3 aprile 1998;

Vista la decisione della Commissione europea del 26 marzo 1998, n. C(98)750 recante la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «ZYPREXA olanzapina», notificata alla Repubblica italiana il 30 marzo 1998 e pervenuta a questa Amministrazione il 23 aprile 1998;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE»;

Visto l'art. 3, della direttiva 65/65, modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità e la fissazione del prezzo al pubblico delle seguenti confezioni:

ZYPREXA 5 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

Vista la domanda del 20 luglio 1998 con la quale la ditta chiede la classificazione in classe «C» per le rimanenti confezioni;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662, del 23 dicembre 1996, secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

DECRETO 31 luglio 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «ZYPREXA olanzapina». (Decreto UAC/C n. 33).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/96/022/001 - ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale;

EU/1/96/022/002 - ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

EU/1/96/022/003 - ZYPREXA 5 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale;

EU/1/96/022/004 - ZYPREXA 5 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

EU/1/96/022/005 - ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale;

EU/1/96/022/006 - ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite 56 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

EU/1/96/022/007 - ZYPREXA 10 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale;

EU/1/96/022/008 - ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 7 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

EU/1/96/022/009 - ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

EU/1/96/022/010 - ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 56 compresse rivestite in strisce per scatola via orale.

Titolare A.I.C.: Eli Lilly Nederland BV - Krijtwal 17-23, 3432 ZT - Nieuwegein Nederland.

IL DIRIGENTE GENERALE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 27 settembre 1996, n. C (96) 2643 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «ZYPREXA olanzapina»;

Vista la decisione della Commissione europea del 3 marzo 1998, n. C(98)528 recante la modifica dell'autorizzazione all'immisisone in commercio della specialità medicinale «ZYPREXA olanzapina», notificata alla Repubblica italiana il 5 marzo 1998 e pervenuta a questa Amministrazione il 3 aprile 1998;

Vista la decisione della Commissione europea del 26 marzo 1998, n. C(98)750 recante la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «ZYPREXA olanzapina», notificata alla Repubblica italiana il 30 marzo 1998 e pervenuta a questa Amministrazione il 23 aprile 1998;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE»;

Visto l'art. 3, della direttiva 65/65, modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità e la fissazione del prezzo al pubblico delle seguenti confezioni:

ZYPREXA 5 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale;

Vista la domanda del 20 luglio 1998 con la quale la ditta chiede la classificazione in classe «C» per le rimanenti confezioni;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662, del 23 dicembre 1996, secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 24 giugno 1998 con il quale la Commissione unica del farmaco, classifica le confezioni da 28 cpr da 10 e 5 mg della specialità medicinale in classe «A» con nota 71-*bis*: «limitatamente ai casi di schizofrenia resistenti o intolleranti agli altri antipsicotici solo su diagnosi e piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) di centri universitari o ospedalieri specializzati individuati dalle regioni e dalle province autonome di Trento e Bolzano» e quella da 28 compresse da 2,5 mg in classe «C»;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «Zyprexa olanzapina» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «ZYPREXA olanzapina» nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale - n. 033638014/E (in base 10) 102KMY (in base 32);

ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale - n. 033638026/E (in base 10) 102KNB (in base 32);

ZYPREXA 5 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale - n. 033638040/E (in base 10) 102KNS (in base 32);

ZYPREXA 5 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale - n. 033638038/E (in base 10) 102KNQ (in base 32);

ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale - n. 033638053/E (in base 10) 102KP5 (in base 32);

ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite 56 compresse rivestite in strisce per scatola via orale - n. 033638065/E (in base 10) 102KPK (in base 32);

ZYPREXA 10 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale - n. 033638077/E (in base 10) 102KPX (in base 32);

ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 7 compresse rivestite in strisce per scatola via orale - n. 033638089/E (in base 10) 102KQ9 (in base 32);

ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale - n. 033638091/E (in base 10) 102KQC (in base 32);

ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 56 compresse rivestite in strisce per scatola via orale - n. 033638103/E (in base 10) 102KQR (in base 32).

Titolare A.I.C.: Eli Lilly Nederland BV - Krijtwal 17-23, 3432 ZT - Nieuwegein Nederland.

Art. 2.

Il prezzo della specialità medicinale ZYPREXA (Olanzapina) derivante dalla contrattazione dell'azienda con il Ministero della sanità è fissato come segue:

ZYPREXA 5 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale - n. 033638038/E (in base 10) 102KNQ (in base 32) - classe A nota 71-*bis* di cui in premessa - L. 93.310 + IVA (prezzo ex factory) - L. 154.000 compresa IVA (prezzo al pubblico);

ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale - n. 033638091/E (in base 10) 102KQC (in base 32) - classe A nota 71-*bis* di cui in premessa - L. 186.620 + IVA (prezzo ex factory) - L. 308.000 compresa IVA (prezzo al pubblico);

ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite 28 compresse rivestite in strisce per scatola via orale - n. 033638026/E (in base 10) 102KNB (in base 32) - classe C.

Le confezioni di seguito indicate:

ZYPREXA 2,5 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale - n. 033638014/E (in base 10) 102KMY (in base 32);

ZYPREXA 5 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale - n. 033638040/E (in base 10) 102KNS (in base 32);

ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale - n. 033638053/E (in base 10) 102KP5 (in base 32);

ZYPREXA 7,5 mg compresse rivestite 56 compresse rivestite in strisce per scatola via orale - n. 033638065/E (in base 10) 102KPK (in base 32);

ZYPREXA 10 mg compresse rivestite flacone contenente 100 compresse rivestite via orale - n. 033638077/E (in base 10) 102KPX (in base 32);

ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 7 compresse rivestite in strisce per scatola via orale - n. 033638089/E (in base 10) 102KQ9 (in base 32);

ZYPREXA 10 mg compresse rivestite 56 compresse rivestite in strisce per scatola via orale - n. 033638103/E (in base 10) 102KQR (in base 32);

sono classificate in «C».

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Eli Lilly Nederland BV Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein Nederland.

Roma, 31 luglio 1998

Il capo del dipartimento: MARTINI

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa di ZYPREXA 2,5 mg contiene 2,5 mg di olanzapina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite per somministrazione orale
ZYPREXA compresse 2,5 mg si presenta sotto forma di compresse bianche, rivestite e con stampato il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1.1 Indicazioni terapeutiche

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale, il proseguimento della terapia con olanzapina consente di mantenere il miglioramento clinico.

4.1.2 Ulteriori informazioni sugli studi clinici

In uno studio comparativo internazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizoaffettive e disturbi correlati, che comprendeva 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (p=0,001) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio iniziale consigliato di olanzapina è di 10 mg per via orale in dose unica giornaliera, indipendentemente dall'assunzione dei pasti.
In base alla condizione clinica del paziente, il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg. Una dose giornaliera superiore alla dose terapeutica consigliata di 10 mg, ad esempio una dose giornaliera fino a 15 mg o superiore, è raccomandata solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica.

Bambini: olanzapina non è stata valutata in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani: generalmente, non è richiesto un dosaggio iniziale più basso, anche se una riduzione della dose dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni quando le situazioni cliniche lo consigliano.

Pazienti con insufficienza renale e/o epatica: in questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (5 mg). In caso di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale è di 5 mg ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa di ZYPREXA 2,5 mg contiene 2,5 mg di olanzapina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite per somministrazione orale
ZYPREXA compresse 2,5 mg si presenta sotto forma di compresse bianche, rivestite e con stampato il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1.1 Indicazioni terapeutiche

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale, il proseguimento della terapia con olanzapina consente di mantenere il miglioramento clinico.

4.1.2 Ulteriori informazioni sugli studi clinici

In uno studio comparativo internazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizoaffettive e disturbi correlati, che comprendeva 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (p=0,001) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio iniziale consigliato di olanzapina è di 10 mg per via orale in dose unica giornaliera, indipendentemente dall'assunzione dei pasti.
In base alla condizione clinica del paziente, il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg. Una dose giornaliera superiore alla dose terapeutica consigliata di 10 mg, ad esempio una dose giornaliera fino a 15 mg o superiore, è raccomandata solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica.

Bambini: olanzapina non è stata valutata in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani: generalmente, non è richiesto un dosaggio iniziale più basso, anche se una riduzione della dose dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni quando le situazioni cliniche lo consigliano.

Pazienti con insufficienza renale e/o epatica: in questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (5 mg). In caso di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale è di 5 mg ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.

Variazioni posologiche legate al sesso del paziente: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio per pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

Pazienti fumatori: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori.

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti (vedere anche Paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere e Paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche).

4.3 Controindicazioni

Olanzapina é controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualunque dei suoi componenti. Olanzapina è controindicata nei pazienti notoriamente a rischio per il glaucoma ad angolo chiuso.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Malattie concomitanti: Anche se olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica in vitro, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

Lattosio: olanzapina compresse contiene lattosio.

Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento.
Si consiglia cautela in pazienti con SGPT e/o SGOT elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici.
In presenza di valori elevati di SGOT e/o SGPT durante la terapia con olanzapina, devono essere effettuati controlli periodici e deve essere tenuta presente la possibilità di una riduzione del dosaggio.

Come per altri farmaci neurolettici, si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origina, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. 32 pazienti con precedenti di neutropenia od agranulocitosi correlate a clozapina hanno ricevuto olanzapina senza presentare una diminuzione della neutrofilia basale.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN). La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata al il trattamento antipsicotico. Rari casi, riferiti come SMN, sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina.
Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta.

Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i farmaci antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere sospesi.

Variazioni posologiche legate al sesso del paziente: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio per pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

Pazienti fumatori: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori.

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti (vedere anche Paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere e Paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche).

4.3 Controindicazioni

Olanzapina é controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualunque dei suoi componenti. Olanzapina è controindicata nei pazienti notoriamente a rischio per il glaucoma ad angolo chiuso.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Malattie concomitanti: Anche se olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica in vitro, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

Lattosio: olanzapina compresse contiene lattosio.

Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento.
Si consiglia cautela in pazienti con SGPT e/o SGOT elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici.
In presenza di valori elevati di SGOT e/o SGPT durante la terapia con olanzapina, devono essere effettuati controlli periodici e deve essere tenuta presente la possibilità di una riduzione del dosaggio.

Come per altri farmaci neurolettici, si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origina, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. 32 pazienti con precedenti di neutropenia od agranulocitosi correlate a clozapina hanno ricevuto olanzapina senza presentare una diminuzione della neutrofilia basale.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN). La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata al il trattamento antipsicotico. Rari casi, riferiti come SMN, sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina.
Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta.

Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i farmaci antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere sospesi.

Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da patologie associate a convulsioni.

Discinesia tardiva. Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

A causa degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere in vitro un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

In studi clinici con olanzapina condotti su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

Nel corso di studi clinici, non è stata osservata correlazione tra l'uso di olanzapina ed un persistente aumento della durata dell'intervallo QT in termini assoluti. Solo in 8 pazienti su 1685 si é osservato in varie situazioni un intervallo QT corretto aumentato. Comunque, come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Altri farmaci potenzialmente in grado di interferire con olanzapina. Dosi singole di un antiacido (Alluminio, magnesio) o di cimetidina non interferiscono con la biodisponibilità orale di olanzapina. Comunque, la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.
Il fumo (nei pazienti non fumatori la clearance di olanzapina è ridotta del 33% e l'emivita è prolungata del 21% rispetto ai pazienti fumatori) o la contemporanea terapia con carbamazepina (la clearance di olanzapina è aumentata del 44% e l'emivita terminale è ridotta del 20% quando viene somministrata contemporaneamente a carbamazepina) possono accelerare il metabolismo dell'olanzapina. Il fumo e la terapia con carbamazepina inducono l'attività del citocromo P450-1A2.
La farmacocinetica della teofillina, che viene metabolizzata dal citocromo P450-1A2, non è modificata dall'olanzapina. L'effetto di potenti inibitori dell'attività del citocromo P450-1A2 sulla farmacocinetica dell'olanzapina non è stato studiato.

Potenziali interferenze di olanzapina con altri farmaci. In studi clinici con dose singola di olanzapina, non è stata osservata inibizione del metabolismo di farmaci quali imipramina-desipramina (P450-2D6 o P450-3A/1A2), warfarin (P450-2C9), teofillina (P450-1A2) o diazepam (P450-3A4 e P450-2C19).
Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.
E' stata studiata in vitro la capacità di olanzapina di inibire il metabolismo indotto da 5 citocromi principali. Tali studi evidenziarono costanti di inibizione per il 3A4 (491 µM), 2C9 (751 µM), 1A2 (36 µM), 2C19 (920 µM), 2D6(89 µM), che confrontate con le concentrazioni plasmatiche di olanzapina di circa 0,2 µM, significherebbero un'attività inibitoria massima dell'olanzapina inferiore allo 0,7% sui sistemi citocromiali P450.
L'implicazione clinica di queste scoperte è sconosciuta.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico in caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina.
Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Durante l'allattamento di ratti trattati con olanzapina, il farmaco è stato eliminato con il latte. Non è noto se olanzapina venga eliminata nel latte materno umano. Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenti (>10%):
I soli effetti indesiderati frequenti riscontrati nei pazienti trattati con olanzapina durante gli studi clinici, sono stati la sonnolenza e l'aumento ponderale. L'aumento ponderale é stato correlato alla presenza, prima del trattamento, di un indice di massa corporea più basso ed all'impiego di un dosaggio iniziale uguale o superiore a 15 mg.

Occasionali (1-10%):
Effetti indesiderati occasionali verificatisi con olanzapina durante gli studi clinici sono stati vertigini, aumento dell'appetito, edema periferico, ipotensione ortostatica e lievi e transitori effetti anticolinergici, quali stipsi e secchezza delle fauci.
Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedi paragrafo 4.4).

In studi clinici controllati, i pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di Parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di informazioni anamnestiche dettagliate relative alla presenza di disturbi individuali del movimento di natura extrapiramidale ad esordio acuto e tardivo, allo stato attuale non è possibile concludere che olanzapina induca una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

Rari (<1%):
Raramente sono state osservate reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea.

Altri effetti:
Talvolta sono stati riscontrati innalzamenti dei livelli plasmatici di prolattina, sebbene le manifestazioni cliniche associate (ad es. ginecomastia, galattorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria) siano state rare. Nella maggioranza dei pazienti, i livelli sono tornati a valori normali senza interrompere il trattamento.
Come per altri antipsicotici, rari casi, riferiti come Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN), sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina (vedere anche paragrafo 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
In rari casi sono stati osservati elevati livelli di creatinfosfochinasi.
Come per altri farmaci neurolettici, sono state occasionalmente osservate alterazioni ematologiche, quali leucopenia e trombocitopenia.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con olanzapina è limitata. Nel corso degli studi clinici é stato possibile accertare sovradosaggio acuto con olanzapina, intenzionale o accidentale, in 67 pazienti. Nel paziente che ha assunto la dose maggiore accertata, 300 mg, gli unici sintomi riportati sono stati sonnolenza e difficoltà nell'eloquio. Nei pochi pazienti che è stato possibile valutare in ospedale, compreso il paziente che aveva assunto 300 mg, non sono state riscontrate variazioni negative nei dati di laboratorio o nell'ECG. I segni vitali sono sempre risultati entro i limiti usuali dopo un sovradosaggio.

Basandosi su dati rilevati negli animali, i sintomi premonitori rifletterebbero un incremento delle azioni farmacologiche note del farmaco. I sintomi possono comprendere sonnolenza, midriasi, visione offuscata, depressione respiratoria, ipotensione e possibili disturbi extrapiramidali.

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina, per cui devono essere adottate misure di supporto appropriate. Deve essere tenuta presente la possibilità di un coinvolgimento plurifarmacologico.

In caso di sovradosaggio acuto, garantire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente ed assicurare un'adeguata ventilazione e perfusione. Per il trattamento del sovradosaggio deve essere tenuto presente l'impiego del carbone attivo; è stato infatti osservato che la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%. Si può inoltre prendere in considerazione anche il lavaggio gastrico (da effettuare dopo intubazione, se il paziente non è cosciente).
L'olanzapina non viene significativamente eliminata tramite emodialisi.

L'ipotensione ed il collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure quali la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici come la noradrenalina (non usare dopamina ed adrenalina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché in conseguenza del blocco dei recettori alfa indotto da olanzapina, la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo).
Considerare la possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare per individuare eventuali aritmie.

Mantenere un controllo medico assiduo ed un monitoraggio continuo finché il paziente non sia guarito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Olanzapina è un antipsicotico, con codice ATC N05AH03 (derivati della dibenzodiazepina e della dibenzossazepina).

Olanzapina è un agente antipsicotico dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità ($Ki<100$ nM) per i recettori della serotonina $5\text{-}HT_{2A/2C}$, $5\text{-}HT_3$, $5\text{-}HT_6$, della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m_1-m_5), per quelli adrenergici $\alpha 1$ ed istaminici H_1.
Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici $5\text{-}HT_2$ rispetto a quelli dopaminergici D_2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con olanzapina è limitata. Nel corso degli studi clinici é stato possibile accertare sovradosaggio acuto con olanzapina, intenzionale o accidentale, in 67 pazienti. Nel paziente che ha assunto la dose maggiore accertata, 300 mg, gli unici sintomi riportati sono stati sonnolenza e difficoltà nell'eloquio. Nei pochi pazienti che è stato possibile valutare in ospedale, compreso il paziente che aveva assunto 300 mg, non sono state riscontrate variazioni negative nei dati di laboratorio o nell'ECG. I segni vitali sono sempre risultati entro i limiti usuali dopo un sovradosaggio.

Basandosi su dati rilevati negli animali, i sintomi premonitori rifletterebbero un incremento delle azioni farmacologiche note del farmaco. I sintomi possono comprendere sonnolenza, midriasi, visione offuscata, depressione respiratoria, ipotensione e possibili disturbi extrapiramidali.

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina, per cui devono essere adottate misure di supporto appropriate. Deve essere tenuta presente la possibilità di un coinvolgimento plurifarmacologico.

In caso di sovradosaggio acuto, garantire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente ed assicurare un'adeguata ventilazione e perfusione. Per il trattamento del sovradosaggio deve essere tenuto presente l'impiego del carbone attivo; è stato infatti osservato che la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%. Si può inoltre prendere in considerazione anche il lavaggio gastrico (da effettuare dopo intubazione, se il paziente non è cosciente).
L'olanzapina non viene significativamente eliminata tramite emodialisi.

L'ipotensione ed il collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure quali la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici come la noradrenalina (non usare dopamina ed adrenalina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché in conseguenza del blocco dei recettori alfa indotto da olanzapina, la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo).
Considerare la possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare per individuare èventuali aritmie.

Mantenere un controllo medico assiduo ed un monitoraggio continuo finché il paziente non sia guarito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Olanzapina è un antipsicotico, con codice ATC N05AH03 (derivati della dibenzodiazepina e della dibenzossazepina).

Olanzapina è un agente antipsicotico dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki<100 nM) per i recettori della serotonina 5-$HT_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6, della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m_1-m_5), per quelli adrenergici $\alpha 1$ ed istaminici H_1.
Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_2 rispetto a quelli dopaminergici D_2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento

condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia ad emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2.
Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non supera la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività farmacologica, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (>65 anni) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 L/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di effetti collaterali.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 verso 27,3 L/ora). Ciò nonostante olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza in pazienti di sesso femminile (n=467) e di sesso maschile (n=869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina <10 ml/min), non si é riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance del farmaco (21,2 verso 25,0 L/ora) rispetto ai soggetti sani. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che il 57% dell'olanzapina marcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 L/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 L/ora).
In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 L/ora).

La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori.

Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.

In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/mL olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all'α1 glicoproteina acida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale.

La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si é sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (L'area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg).
Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo).
La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello sviluppo fetale ed una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sia sui batteri che sui tessuti di mammifero in vivo ed in vitro.

Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.

In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/mL olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all'α1 glicoproteina acida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale.

La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si é sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (L'area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg).
Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo).
La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello sviluppo fetale ed una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sia sui batteri che sui tessuti di mammifero in vivo ed in vitro.

Carcinogenesi

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono: cera Carnauba (Farmacopea Europea), miscela colorata bianca (biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80), polivinilpirrolidone (Farmacopea Europea), inchiostro blu commestibile (contenente colorante indigo carmine E132), idrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), lattosio monoidrato (Farmacopea Europea), magnesio stearato (Farmacopea Europea), metilidrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), cellulosa microcristallina (Farmacopea Europea).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità

Due anni se correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15 e 30 °C. Sensibile alla luce. Tenere le compresse nella loro confezione originale, in un luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blisters
ZYPREXA compresse 2,5 mg è disponibile in blisters di alluminio saldati a freddo, contenuti in scatole di cartone da 28 compresse.

Flaconi
ZYPREXA compresse 2,5 mg è confezionato in flaconi di polietilene ad alta densità con tappi di polipropilene. I flaconi sono sigillati e contengono 100 compresse ed un essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.

Carcinogenesi

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono: cera Carnauba (Farmacopea Europea), miscela colorata bianca (biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80), polivinilpirrolidone (Farmacopea Europea), inchiostro blu commestibile (contenente colorante indigo carmine E132), idrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), lattosio monoidrato (Farmacopea Europea), magnesio stearato (Farmacopea Europea), metilidrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), cellulosa microcristallina (Farmacopea Europea).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità

Due anni se correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15 e 30 °C. Sensibile alla luce. Tenere le compresse nella loro confezione originale, in un luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blisters
ZYPREXA compresse 2,5 mg è disponibile in blisters di alluminio saldati a freddo, contenuti in scatole di cartone da 28 compresse.

Flaconi
ZYPREXA compresse 2,5 mg è confezionato in flaconi di polietilene ad alta densità con tappi di polipropilene. I flaconi sono sigillati e contengono 100 compresse ed un essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/022/001 ZYPREXA - 2.5 mg - compresse rivestite - flacone contenente 100 compresse rivestite.
EU/1/96/022/002 ZYPREXA - 2.5 mg - compresse rivestite - 28 compresse rivestite in strisce, per scatola.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Settembre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa di ZYPREXA 5 mg contiene 5 mg di olanzapina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite per somministrazione orale
ZYPREXA compresse 5 mg si presenta sotto forma di compresse bianche, rivestite e con stampato il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1.1 Indicazioni terapeutiche

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale, il proseguimento della terapia con olanzapina consente di mantenere il miglioramento clinico.

4.1.2 Ulteriori informazioni sugli studi clinici

In uno studio comparativo internazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizoaffettive e disturbi correlati, che comprendeva 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (p=0,001) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio iniziale consigliato di olanzapina è di 10 mg per via orale in dose unica giornaliera, indipendentemente dall'assunzione dei pasti.
In base alla condizione clinica del paziente, il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg. Una dose giornaliera superiore alla dose terapeutica consigliata di 10 mg, ad esempio una dose giornaliera fino a 15 mg o superiore, è raccomandata solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica.

Bambini: olanzapina non è stata valutata in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani: generalmente, non è richiesto un dosaggio iniziale più basso, anche se una riduzione della dose dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni quando le situazioni cliniche lo consigliano.

Pazienti con insufficienza renale e/o epatica: in questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (5 mg). In caso di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale è di 5 mg ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.

Variazioni posologiche legate al sesso del paziente: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio per pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

Pazienti fumatori: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori.

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti (vedere anche Paragrafo 4.5, *Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere* e Paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche).

4.3 Controindicazioni

Olanzapina é controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualunque dei suoi componenti. Olanzapina è controindicata nei pazienti notoriamente a rischio per il glaucoma ad angolo chiuso.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Malattie concomitanti: Anche se olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica in vitro, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

Lattosio: olanzapina compresse contiene lattosio.

Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi èpatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento.
Si consiglia cautela in pazienti con SGPT e/o SGOT elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici.
In presenza di valori elevati di SGOT e/o SGPT durànte la terapia con olanzapina, devono essere effettuati controlli periodici e deve essere tenuta presente la possibilità di una riduzione del dosaggio.

Come per altri farmaci neurolettici, si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/oneutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. 32 pazienti con precedenti di neutropenia od agranulocitosi correlate a clozapina hanno ricevuto olanzapina senza presentare una diminuzione della neutrofilia basale.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN). La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata al il trattamento antipsicotico. Rari casi, riferiti come SMN, sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina.
Le manifestazioni cliniche della SMN, sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta.

Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN tutti i farmaci antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere sospesi.

Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da patologie associate a convulsioni.

Discinesia tardiva. Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

A causa degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere in vitro un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

In studi clinici con olanzapina condotti su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

Nel corso di studi clinici, non è stata osservata correlazione tra l'uso di olanzapina ed un persistente aumento della durata dell'intervallo QT in termini assoluti. Solo in 8 pazienti su 1685 si é osservato in varie situazioni un intervallo QT corretto aumentato. Comunque, come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Altri farmaci potenzialmente in grado di interferire con olanzapina. Dosi singole di un antiacido (Alluminio, magnesio) o di cimetidina non interferiscono con la biodisponibilità orale di olanzapina. Comunque, la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.
Il fumo (nei pazienti non fumatori la clearance di olanzapina è ridotta del 33% e l'emivita è prolungata del 21% rispetto ai pazienti fumatori) o la contemporanea terapia con carbamazepina (la clearance di olanzapina è aumentata del 44% e l'emivita terminale è ridotta del 20% quando viene somministrata contemporaneamente a carbamazepina) possono accelerare il metabolismo dell'olanzapina. Il fumo e la terapia con carbamazepina inducono l'attività del citocromo P450-1A2.
La farmacocinetica della teofillina, che viene metabolizzata dal citocromo P450-1A2, non è modificata dall'olanzapina. L'effetto di potenti inibitori dell'attività del citocromo P450-1A2 sulla farmacocinetica dell'olanzapina non è stato studiato.

Potenziali interferenze di olanzapina con altri farmaci. In studi clinici con dose singola di olanzapina, non è stata osservata inibizione del metabolismo di farmaci quali imipramina-desipramina (P450-2D6 o P450-3A/1A2), warfarin (P450-2C9), teofillina (P450-1A2) o diazepam (P450-3A4 e P450-2C19).
Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.
E' stata studiata in vitro la capacità di olanzapina di inibire il metabolismo indotto da 5 citocromi principali. Tali studi evidenziarono costanti di inibizione per il 3A4 (491 μM), 2C9 (751μM), 1A2 (36 μM), 2C19 (920 μM), 2D6(89 μM), che confrontate con le concentrazioni plasmatiche di olanzapina di circa 0,2 μM, significherebbero un'attività inibitoria massima dell'olanzapina inferiore allo 0,7% sui sistemi citocromiali P450.
L'implicazione clinica di queste scoperte è sconosciuta.

Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da patologie associate a convulsioni.

Discinesia tardiva. Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

A causa degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere in vitro un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

In studi clinici con olanzapina condotti su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

Nel corso di studi clinici, non è stata osservata correlazione tra l'uso di olanzapina ed un persistente aumento della durata dell'intervallo QT in termini assoluti. Solo in 8 pazienti su 1685 si é osservato in varie situazioni un intervallo QT corretto aumentato. Comunque, come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Altri farmaci potenzialmente in grado di interferire con olanzapina. Dosi singole di un antiacido (Alluminio, magnesio) o di cimetidina non interferiscono con la biodisponibilità orale di olanzapina. Comunque, la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.
Il fumo (nei pazienti non fumatori la clearance di olanzapina è ridotta del 33% e l'emivita è prolungata del 21% rispetto ai pazienti fumatori) o la contemporanea terapia con carbamazepina (la clearance di olanzapina è aumentata del 44% e l'emivita terminale è ridotta del 20% quando viene somministrata contemporaneamente a carbamazepina) possono accelerare il metabolismo dell'olanzapina. Il fumo e la terapia con carbamazepina inducono l'attività del citocromo P450-1A2.
La farmacocinetica della teofillina, che viene metabolizzata dal citocromo P450-1A2, non è modificata dall'olanzapina. L'effetto di potenti inibitori dell'attività del citocromo P450-1A2 sulla farmacocinetica dell'olanzapina non è stato studiato.

Potenziali interferenze di olanzapina con altri farmaci. In studi clinici con dose singola di olanzapina, non è stata osservata inibizione del metabolismo di farmaci quali imipramina-desipramina (P450-2D6 o P450-3A/1A2), warfarin (P450-2C9), teofillina (P450-1A2) o diazepam (P450-3A4 e P450-2C19).
Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.
E' stata studiata in vitro la capacità di olanzapina di inibire il metabolismo indotto da 5 citocromi principali. Tali studi evidenziarono costanti di inibizione per il 3A4 (491 μM), 2C9 (751μM), 1A2 (36 μM), 2C19 (920 μM), 2D6(89 μM), che confrontate con le concentrazioni plasmatiche di olanzapina di circa 0,2 μM, significherebbero un'attività inibitoria massima dell'olanzapina inferiore allo 0,7% sui sistemi citocromiali P450.
L'implicazione clinica di queste scoperte è sconosciuta.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico in caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina.
Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Durante l'allattamento di ratti trattati con olanzapina, il farmaco è stato eliminato con il latte. Non è noto se olanzapina venga eliminata nel latte materno umano. Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenti (>10%):
I soli effetti indesiderati frequenti riscontrati nei pazienti trattati con olanzapina durante gli studi clinici, sono stati la sonnolenza e l'aumento ponderale. L'aumento ponderale é stato correlato alla presenza, prima del trattamento, di un indice di massa corporea più basso ed all'impiego di un dosaggio iniziale uguale o superiore a 15 mg.

Occasionali (1-10%):
Effetti indesiderati occasionali verificatisi con olanzapina durante gli studi clinici sono stati vertigini, aumento dell'appetito, edema periferico, ipotensione ortostatica e lievi e transitori effetti anticolinergici, quali stipsi e secchezza delle fauci.
Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedi paragrafo 4.4).

In studi clinici controllati, i pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di Parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di informazioni anamnestiche dettagliate relative alla presenza di disturbi individuali del movimento di natura extrapiramidale ad esordio acuto e tardivo, allo stato attuale non è possibile concludere che olanzapina induca una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

Rari (<1%):
Raramente sono state osservate reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea.

Altri effetti:
Talvolta sono stati riscontrati innalzamenti dei livelli plasmatici di prolattina, sebbene le manifestazioni cliniche associate (ad es. ginecomastia, galattorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria) siano state rare. Nella maggioranza dei pazienti, i livelli sono tornati a valori normali senza interrompere il trattamento.
Come per altri antipsicotici, rari casi, riferiti come Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN) sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina (vedere anche paragrafo 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
In rari casi sono stati osservati elevati livelli di creatinfosfochinasi.
Come per altri farmaci neurolettici, sono state occasionalmente osservate alterazioni ematologiche, quali leucopenia e trombocitopenia.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico in caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina.
Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Durante l'allattamento di ratti trattati con olanzapina, il farmaco è stato eliminato con il latte. Non è noto se olanzapina venga eliminata nel latte materno umano. Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenti (>10%):
I soli effetti indesiderati frequenti riscontrati nei pazienti trattati con olanzapina durante gli studi clinici, sono stati la sonnolenza e l'aumento ponderale. L'aumento ponderale é stato correlato alla presenza, prima del trattamento, di un indice di massa corporea più basso ed all'impiego di un dosaggio iniziale uguale o superiore a 15 mg.

Occasionali (1-10%):
Effetti indesiderati occasionali verificatisi con olanzapina durante gli studi clinici sono stati vertigini, aumento dell'appetito, edema periferico, ipotensione ortostatica e lievi e transitori effetti anticolinergici, quali stipsi e secchezza delle fauci.
Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedi paragrafo 4.4).

In studi clinici controllati, i pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di Parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di informazioni anamnestiche dettagliate relative alla presenza di disturbi individuali del movimento di natura extrapiramidale ad esordio acuto e tardivo, allo stato attuale non è possibile concludere che olanzapina induca una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

Rari (<1%):
Raramente sono state osservate reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea.

Altri effetti:
Talvolta sono stati riscontrati innalzamenti dei livelli plasmatici di prolattina, sebbene le manifestazioni cliniche associate (ad es. ginecomastia, galattorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria) siano state rare. Nella maggioranza dei pazienti, i livelli sono tornati a valori normali senza interrompere il trattamento.
Come per altri antipsicotici, rari casi, riferiti come Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN) sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina (vedere anche paragrafo 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
In rari casi sono stati osservati elevati livelli di creatinfosfochinasi.
Come per altri farmaci neurolettici, sono state occasionalmente osservate alterazioni ematologiche, quali leucopenia e trombocitopenia.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con olanzapina è limitata. Nel corso degli studi clinici é stato possibile accertare sovradosaggio acuto con olanzapina, intenzionale o accidentale, in 67 pazienti. Nel paziente che ha assunto la dose maggiore accertata, 300 mg, gli unici sintomi riportati sono stati sonnolenza e difficoltà nell'eloquio. Nei pochi pazienti che è stato possibile valutare in ospedale, compreso il paziente che aveva assunto 300 mg, non sono state riscontrate variazioni negative nei dati di laboratorio o nell'ECG. I segni vitali sono sempre risultati entro i limiti usuali dopo un sovradosaggio.

Basandosi su dati rilevati negli animali, i sintomi premonitori rifletterebbero un incremento delle azioni farmacologiche note del farmaco. I sintomi possono comprendere sonnolenza, midriasi, visione offuscata, depressione respiratoria, ipotensione e possibili disturbi extrapiramidali.

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina, per cui devono essere adottate misure di supporto appropriate. Deve essere tenuta presente la possibilità di un coinvolgimento plurifarmacologico.

In caso di sovradosaggio acuto, garantire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente ed assicurare un'adeguata ventilazione e perfusione. Per il trattamento del sovradosaggio deve essere tenuto presente l'impiego del carbone attivo; è stato infatti osservato che la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%. Si può inoltre prendere in considerazione anche il lavaggio gastrico (da effettuare dopo intubazione, se il paziente non è cosciente).
L'olanzapina non viene significativamente eliminata tramite emodialisi.

L'ipotensione ed il collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure quali la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici come la noradrenalina (non usare dopamina ed adrenalina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché in conseguenza del blocco dei recettori alfa indotto da olanzapina, la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo).
Considerare la possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare per individuare eventuali aritmie.

Mantenere un controllo medico assiduo ed un monitoraggio continuo finché il paziente non sia guarito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Olanzapina è un antipsicotico, con codice ATC N05AH03 (derivati della dibenzodiazepina e della dibenzossazepina).

Olanzapina è un agente antipsicotico dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki<100 nM) per i recettori della serotonina $5\text{-HT}_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6, della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m_1-m_5), per quelli adrenergici $\alpha 1$ ed istaminici H_1.
Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_2 rispetto a quelli dopaminergici D_2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con olanzapina è limitata. Nel corso degli studi clinici é stato possibile accertare sovradosaggio acuto con olanzapina, intenzionale o accidentale, in 67 pazienti. Nel paziente che ha assunto la dose maggiore accertata, 300 mg, gli unici sintomi riportati sono stati sonnolenza e difficoltà nell'eloquio. Nei pochi pazienti che è stato possibile valutare in ospedale, compreso il paziente che aveva assunto 300 mg, non sono state riscontrate variazioni negative nei dati di laboratorio o nell'ECG. I segni vitali sono sempre risultati entro i limiti usuali dopo un sovradosaggio.

Basandosi su dati rilevati negli animali, i sintomi premonitori rifletterebbero un incremento delle azioni farmacologiche note del farmaco. I sintomi possono comprendere sonnolenza, midriasi, visione offuscata, depressione respiratoria, ipotensione e possibili disturbi extrapiramidali.

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina, per cui devono essere adottate misure di supporto appropriate. Deve essere tenuta presente la possibilità di un coinvolgimento plurifarmacologico.

In caso di sovradosaggio acuto, garantire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente ed assicurare un'adeguata ventilazione e perfusione. Per il trattamento del sovradosaggio deve essere tenuto presente l'impiego del carbone attivo; è stato infatti osservato che la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%. Si può inoltre prendere in considerazione anche il lavaggio gastrico (da effettuare dopo intubazione, se il paziente non è cosciente).
L'olanzapina non viene significativamente eliminata tramite emodialisi.

L'ipotensione ed il collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure quali la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici come la noradrenalina (non usare dopamina ed adrenalina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché in conseguenza del blocco dei recettori alfa indotto da olanzapina, la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo).
Considerare la possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare per individuare eventuali aritmie.

Mantenere un controllo medico assiduo ed un monitoraggio continuo finché il paziente non sia guarito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Olanzapina è un antipsicotico, con codice ATC N05AH03 (derivati della dibenzodiazepina e della dibenzossazepina).

Olanzapina è un agente antipsicotico dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki<100 nM) per i recettori della serotonina $5\text{-HT}_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6, della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m_1-m_5), per quelli adrenergici $\alpha 1$ ed istaminici H_1.
Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_2 rispetto a quelli dopaminergici D_2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento

condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia ad emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2.
Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non supera la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività farmacologica, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (>65 anni) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 L/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di effetti collaterali.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 verso 27,3 L/ora). Ciò nonostante olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza in pazienti di sesso femminile (n=467) e di sesso maschile (n=869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina <10 ml/min), non si é riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance del farmaco (21,2 verso 25,0 L/ora) rispetto ai soggetti sani. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che il 57% dell'olanzapina marcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 L/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 L/ora).
In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 L/ora).

La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori.

condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia ad emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2.
Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non supera la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività farmacologica, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (>65 anni) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 L/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di effetti collaterali.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 verso 27,3 L/ora). Ciò nonostante olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza in pazienti di sesso femminile (n=467) e di sesso maschile (n=869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina <10 ml/min), non si é riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance del farmaco (21,2 verso 25,0 L/ora) rispetto ai soggetti sani. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che il 57% dell'olanzapina marcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 L/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 L/ora).
In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 L/ora).

La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori.

Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.

In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/mL olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all'α1 glicoproteina acida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale.

La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si é sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (L'area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg).
Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo).
La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello sviluppo fetale ed una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sia sui batteri che sui tessuti di mammifero in vivo ed in vitro.

Carcinogenesi

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono: cera Carnauba (Farmacopea Europea), miscela colorata bianca (biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80), polivinilpirrolidone (Farmacopea Europea), inchiostro blu commestibile (contenente colorante indigo carmine E132), idrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), lattosio monoidrato (Farmacopea Europea), magnesio stearato (Farmacopea Europea), metilidrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), cellulosa microcristallina (Farmacopea Europea).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità

Due anni se correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15 e 30 °C. Sensibile alla luce. Tenere le compresse nella loro confezione originale, in un luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blisters
ZYPREXA compresse 5 mg è disponibile in blisters di alluminio saldati a freddo, contenuti in scatole di cartone da 28 compresse.

Flaconi
ZYPREXA compresse 5 mg è confezionato in flaconi di polietilene ad alta densità con tappi di polipropilene. I flaconi sono sigillati e contengono 100 compresse ed un essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.

Carcinogenesi

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono: cera Carnauba (Farmacopea Europea), miscela colorata bianca (biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80), polivinilpirrolidone (Farmacopea Europea), inchiostro blu commestibile (contenente colorante indigo carmine E132), idrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), lattosio monoidrato (Farmacopea Europea), magnesio stearato (Farmacopea Europea), metilidrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), cellulosa microcristallina (Farmacopea Europea).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità

Due anni se correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15 e 30 °C. Sensibile alla luce. Tenere le compresse nella loro confezione originale, in un luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blisters
ZYPREXA compresse 5 mg è disponibile in blisters di alluminio saldati a freddo, contenuti in scatole di cartone da 28 compresse.

Flaconi
ZYPREXA compresse 5 mg è confezionato in flaconi di polietilene ad alta densità con tappi di polipropilene. I flaconi sono sigillati e contengono 100 compresse ed un essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/022/003 ZYPREXA - 5 mg - compresse rivestite - flacone contenente 100 compresse rivestite.
EU/1/96/022/004 ZYPREXA - 5 mg - compresse rivestite - 28 compresse rivestite in strisce, per scatola.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Settembre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/022/003 ZYPREXA - 5 mg - compresse rivestite - flacone contenente 100 compresse rivestite.
EU/1/96/022/004 ZYPREXA - 5 mg - compresse rivestite - 28 compresse rivestite in strisce, per scatola.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Settembre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa di ZYPREXA 7,5 mg contiene 7,5 mg di olanzapina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite per somministrazione orale
ZYPREXA compresse 7,5 mg si presenta sotto forma di compresse bianche, rivestite e con stampato il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1.1 Indicazioni terapeutiche

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale, il proseguimento della terapia con olanzapina consente di mantenere il miglioramento clinico.

4.1.2 Ulteriori informazioni sugli studi clinici

In uno studio comparativo internazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizoaffettive e disturbi correlati, che comprendeva 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (p=0,001) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio iniziale consigliato di olanzapina è di 10 mg per via orale in dose unica giornaliera, indipendentemente dall'assunzione dei pasti.
In base alla condizione clinica del paziente, il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg. Una dose giornaliera superiore alla dose terapeutica consigliata di 10 mg, ad esempio una dose giornaliera fino a 15 mg o superiore, è raccomandata solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica.

Bambini: olanzapina non è stata valutata in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani: generalmente, non è richiesto un dosaggio iniziale più basso, anche se una riduzione della dose dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni quando le situazioni cliniche lo consigliano.

Pazienti con insufficienza renale e/o epatica: in questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (5 mg). In caso di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale è di 5 mg ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.

Variazioni posologiche legate al sesso del paziente: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio per pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

Pazienti fumatori: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori.

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti (vedere anche Paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere e Paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche).

4.3 Controindicazioni

Olanzapina é controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualunque dei suoi componenti. Olanzapina è controindicata nei pazienti notoriamente a rischio per il glaucoma ad angolo chiuso.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Malattie concomitanti: Anche se olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica in vitro, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

Lattosio: olanzapina compresse contiene lattosio.

Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento.
Si consiglia cautela in pazienti con SGPT e/o SGOT elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici.
In presenza di valori elevati di SGOT e/o SGPT durante la terapia con olanzapina, devono essere effettuati controlli periodici e deve essere tenuta presente la possibilità di una riduzione del dosaggio.

Come per altri farmaci neurolettici, si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. 32 pazienti con precedenti di neutropenia od agranulocitosi correlate a clozapina hanno ricevuto olanzapina senza presentare una diminuzione della neutrofilia basale.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN). La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata al il trattamento antipsicotico. Rari casi, riferiti come SMN, sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina.
Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta.

Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i farmaci antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere sospesi.

Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da patologie associate a convulsioni.

Discinesia tardiva. Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

A causa degli degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere in vitro un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

In studi clinici con olanzapina condotti su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

Nel corso di studi clinici, non è stata osservata correlazione tra l'uso di olanzapina ed un persistente aumento della durata dell'intervallo QT in termini assoluti. Solo in 8 pazienti su 1685 si é osservato in varie situazioni un intervallo QT corretto. Comunque, come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Altri farmaci potenzialmente in grado di interferire con olanzapina. Dosi singole di un antiacido (Alluminio, magnesio) o di cimetidina non interferiscono con la biodisponibilità orale di olanzapina. Comunque, la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.
Il fumo (nei pazienti non fumatori la clearance di olanzapina è ridotta del 33% e l'emivita è prolungata del 21% rispetto ai pazienti fumatori) o la contemporanea terapia con carbamazepina (la clearance di olanzapina è aumentata del 44% e l'emivita terminale è ridotta del 20% quando viene somministrata contemporaneamente a carbamazepina) possono accelerare il metabolismo dell'olanzapina. Il fumo e la terapia con carbamazepina inducono l'attività del citocromo P450-1A2.
La farmacocinetica della teofillina, che viene metabolizzata dal citocromo P450-1A2, non è modificata dall'olanzapina. L'effetto di potenti inibitori dell'attività del citocromo P450-1A2 sulla farmacocinetica dell'olanzapina non è stato studiato.

Potenziali interferenze di olanzapina con altri farmaci. In studi clinici con dose singola di olanzapina, non è stata osservata inibizione del metabolismo di farmaci quali imipramina-desipramina (P450-2D6 o P450-3A/1A2), warfarin (P450-2C9), teofillina (P450-1A2) o diazepam (P450-3A4 e P450-2C19).
Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.
E' stata studiata in vitro la capacità di olanzapina di inibire il metabolismo indotto da 5 citocromi principali. Tali studi evidenziarono costanti di inibizione per il 3A4 (491 μM), 2C9 (751μM), 1A2 (36 μM), 2C19 (920 μM), 2D6(89 μM), che confrontate con le concentrazioni plasmatiche di olanzapina di circa 0,2 μM, significherebbero un'attività inibitoria massima dell'olanzapina inferiore allo 0,7% sui sistemi citocromiali P450.
L'implicazione clinica di queste scoperte è sconosciuta.

Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da patologie associate a convulsioni.

Discinesia tardiva. Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

A causa degli degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere in vitro un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

In studi clinici con olanzapina condotti su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

Nel corso di studi clinici, non è stata osservata correlazione tra l'uso di olanzapina ed un persistente aumento della durata dell'intervallo QT in termini assoluti. Solo in 8 pazienti su 1685 si é osservato in varie situazioni un intervallo QT corretto. Comunque, come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Altri farmaci potenzialmente in grado di interferire con olanzapina. Dosi singole di un antiacido (Alluminio, magnesio) o di cimetidina non interferiscono con la biodisponibilità orale di olanzapina. Comunque, la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.
Il fumo (nei pazienti non fumatori la clearance di olanzapina è ridotta del 33% e l'emivita è prolungata del 21% rispetto ai pazienti fumatori) o la contemporanea terapia con carbamazepina (la clearance di olanzapina è aumentata del 44% e l'emivita terminale è ridotta del 20% quando viene somministrata contemporaneamente a carbamazepina) possono accelerare il metabolismo dell'olanzapina. Il fumo e la terapia con carbamazepina inducono l'attività del citocromo P450-1A2.
La farmacocinetica della teofillina, che viene metabolizzata dal citocromo P450-1A2, non è modificata dall'olanzapina. L'effetto di potenti inibitori dell'attività del citocromo P450-1A2 sulla farmacocinetica dell'olanzapina non è stato studiato.

Potenziali interferenze di olanzapina con altri farmaci. In studi clinici con dose singola di olanzapina, non è stata osservata inibizione del metabolismo di farmaci quali imipramina-desipramina (P450-2D6 o P450-3A/1A2), warfarin (P450-2C9), teofillina (P450-1A2) o diazepam (P450-3A4 e P450-2C19).
Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.
E' stata studiata in vitro la capacità di olanzapina di inibire il metabolismo indotto da 5 citocromi principali. Tali studi evidenziarono costanti di inibizione per il 3A4 (491 μM), 2C9 (751μM), 1A2 (36 μM), 2C19 (920 μM), 2D6(89 μM), che confrontate con le concentrazioni plasmatiche di olanzapina di circa 0,2 μM, significherebbero un'attività inibitoria massima dell'olanzapina inferiore allo 0,7% sui sistemi citocromiali P450.
L'implicazione clinica di queste scoperte è sconosciuta.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico in caso gravidanza in atto o programmatain corso di trattamento con olanzapina.
Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Durante l'allattamento di ratti trattati con olanzapina, il farmaco è stato eliminato con il latte. Non è noto se olanzapina venga eliminata nel latte materno umano. Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenti (>10%):
I soli effetti indesiderati frequenti riscontrati nei pazienti trattati con olanzapina durante gli studi clinici, sono stati la sonnolenza e l'aumento ponderale. L'aumento ponderale é stato correlato alla presenza, prima del trattamento, di un indice di massa corporea più basso ed all'impiego di un dosaggio iniziale uguale o superiore a 15 mg.

Occasionali (1-10%):
Effetti indesiderati occasionali verificatisi con olanzapina durante gli studi clinici sono stati vertigini, aumento dell'appetito, edema periferico, ipotensione ortostatica e lievi e transitori effetti anticolinergici, quali stipsi e secchezza delle fauci.
Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedi paragrafo 4.4).

In studi clinici controllati, i pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di Parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di informazioni anamnestiche dettagliate relative alla presenza di disturbi individuali del movimento di natura extrapiramidale ad esordio acuto e tardivo, allo stato attuale non è possibile concludere che olanzapina induca una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

Rari (<1%):
Raramente sono state osservate reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea.

Altri effetti:
Talvolta sono stati riscontrati innalzamenti dei livelli plasmatici di prolattina, sebbene le manifestazioni cliniche associate (ad es. ginecomastia, galattorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria) siano state rare. Nella maggioranza dei pazienti, i livelli sono tornati a valori normali senza interrompere il trattamento.
Come per altri antipsicotici, rari casi, riferiti come Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN), sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina (vedere anche paragrafo 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
In rari casi sono stati osservati elevati livelli di creatinfosfochinasi.
Come per altri farmaci neurolettici, sono state occasionalmente osservate alterazioni ematologiche, quali leucopenia e trombocitopenia.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico in caso gravidanza in atto o programmatain corso di trattamento con olanzapina.
Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Durante l'allattamento di ratti trattati con olanzapina, il farmaco è stato eliminato con il latte. Non è noto se olanzapina venga eliminata nel latte materno umano. Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenti (>10%):
I soli effetti indesiderati frequenti riscontrati nei pazienti trattati con olanzapina durante gli studi clinici, sono stati la sonnolenza e l'aumento ponderale. L'aumento ponderale é stato correlato alla presenza, prima del trattamento, di un indice di massa corporea più basso ed all'impiego di un dosaggio iniziale uguale o superiore a 15 mg.

Occasionali (1-10%):
Effetti indesiderati occasionali verificatisi con olanzapina durante gli studi clinici sono stati vertigini, aumento dell'appetito, edema periferico, ipotensione ortostatica e lievi e transitori effetti anticolinergici, quali stipsi e secchezza delle fauci.
Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedi paragrafo 4.4).

In studi clinici controllati, i pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di Parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di informazioni anamnestiche dettagliate relative alla presenza di disturbi individuali del movimento di natura extrapiramidale ad esordio acuto e tardivo, allo stato attuale non è possibile concludere che olanzapina induca una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

Rari (<1%):
Raramente sono state osservate reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea.

Altri effetti:
Talvolta sono stati riscontrati innalzamenti dei livelli plasmatici di prolattina, sebbene le manifestazioni cliniche associate (ad es. ginecomastia, galattorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria) siano state rare. Nella maggioranza dei pazienti, i livelli sono tornati a valori normali senza interrompere il trattamento.
Come per altri antipsicotici, rari casi, riferiti come Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN), sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina (vedere anche paragrafo 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
In rari casi sono stati osservati elevati livelli di creatinfosfochinasi.
Come per altri farmaci neurolettici, sono state occasionalmente osservate alterazioni ematologiche, quali leucopenia e trombocitopenia.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con olanzapina è limitata. Nel corso degli studi clinici é stato possibile accertare sovradosaggio acuto con olanzapina, intenzionale o accidentale, in 67 pazienti. Nel paziente che ha assunto la dose maggiore accertata, 300 mg, gli unici sintomi riportati sono stati sonnolenza e difficoltà nell'eloquio. Nei pochi pazienti che è stato possibile valutare in ospedale, compreso il paziente che aveva assunto 300 mg, non sono state riscontrate variazioni negative nei dati di laboratorio o nell'ECG. I segni vitali sono sempre risultati entro i limiti usuali dopo un sovradosaggio.

Basandosi su dati rilevati negli animali, i sintomi premonitori rifletterebbero un incremento delle azioni farmacologiche note del farmaco. I sintomi possono comprendere sonnolenza, midriasi, visione offuscata, depressione respiratoria, ipotensione e possibili disturbi extrapiramidali.

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina, per cui devono essere adottate misure di supporto appropriate. Deve essere tenuta presente la possibilità di un coinvolgimento plurifarmacologico.

In caso di sovradosaggio acuto, garantire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente ed assicurare un'adeguata ventilazione e perfusione. Per il trattamento del sovradosaggio deve essere tenuto presente l'impiego del carbone attivo; è stato infatti osservato che la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%. Si può inoltre prendere in considerazione anche il lavaggio gastrico (da effettuare dopo intubazione, se il paziente non è cosciente).
L'olanzapina non viene significativamente eliminata tramite emodialisi.

L'ipotensione ed il collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure quali la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici come la noradrenalina (non usare dopamina ed adrenalina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché in conseguenza del blocco dei recettori alfa indotto da olanzapina, la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo).
Considerare la possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare per individuare eventuali aritmie.

Mantenere un controllo medico assiduo ed un monitoraggio continuo finché il paziente non sia guarito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Olanzapina è un antipsicotico, con codice ATC N05AH03 (derivati della dibenzodiazepina e della dibenzossazepina).

Olanzapina è un agente antipsicotico dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki<100 nM) per i recettori della serotonina 5-$HT_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6, della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m_1-m_5), per quelli adrenergici $\alpha 1$ ed istaminici H_1.
Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_2 rispetto a quelli dopaminergici D_2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con olanzapina è limitata. Nel corso degli studi clinici é stato possibile accertare sovradosaggio acuto con olanzapina, intenzionale o accidentale, in 67 pazienti. Nel paziente che ha assunto la dose maggiore accertata, 300 mg, gli unici sintomi riportati sono stati sonnolenza e difficoltà nell'eloquio. Nei pochi pazienti che è stato possibile valutare in ospedale, compreso il paziente che aveva assunto 300 mg, non sono state riscontrate variazioni negative nei dati di laboratorio o nell'ECG. I segni vitali sono sempre risultati entro i limiti usuali dopo un sovradosaggio.

Basandosi su dati rilevati negli animali, i sintomi premonitori rifletterebbero un incremento delle azioni farmacologiche note del farmaco. I sintomi possono comprendere sonnolenza, midriasi, visione offuscata, depressione respiratoria, ipotensione e possibili disturbi extrapiramidali.

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina, per cui devono essere adottate misure di supporto appropriate. Deve essere tenuta presente la possibilità di un coinvolgimento plurifarmacologico.

In caso di sovradosaggio acuto, garantire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente ed assicurare un'adeguata ventilazione e perfusione. Per il trattamento del sovradosaggio deve essere tenuto presente l'impiego del carbone attivo; è stato infatti osservato che la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%. Si può inoltre prendere in considerazione anche il lavaggio gastrico (da effettuare dopo intubazione, se il paziente non è cosciente).
L'olanzapina non viene significativamente eliminata tramite emodialisi.

L'ipotensione ed il collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure quali la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici come la noradrenalina (non usare dopamina ed adrenalina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché in conseguenza del blocco dei recettori alfa indotto da olanzapina, la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo).
Considerare la possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare per individuare eventuali aritmie.

Mantenere un controllo medico assiduo ed un monitoraggio continuo finché il paziente non sia guarito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Olanzapina è un antipsicotico, con codice ATC N05AH03 (derivati della dibenzodiazepina e della dibenzossazepina).

Olanzapina è un agente antipsicotico dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki<100 nM) per i recettori della serotonina $5\text{-}HT_{2A/2C}$, $5\text{-}HT_3$, $5\text{-}HT_6$, della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m_1-m_5), per quelli adrenergici $\alpha 1$ ed istaminici H_1.
Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici $5\text{-}HT_2$ rispetto a quelli dopaminergici D_2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti

nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia ad emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2.
Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non supera la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività farmacologica, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (>65 anni) risulta aumentata (51.8 ore rispetto a 33.8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 L/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di effetti collaterali.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 verso 27,3 L/ora). Ciò nonostante olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza in pazienti di sesso femminile (n=467) e di sesso maschile (n=869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina <10 ml/min), non si é riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance del farmaco (21,2 verso 25,0 L/ora) rispetto ai soggetti sani. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che il 57% dell'olanzapina marcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 L/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 L/ora).
In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 L/ora).

La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori.

nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia ad emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2.
Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non supera la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività farmacologica, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (>65 anni) risulta aumentata (51.8 ore rispetto a 33.8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 L/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di effetti collaterali.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 verso 27,3 L/ora). Ciò nonostante olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza in pazienti di sesso femminile (n=467) e di sesso maschile (n=869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina <10 ml/min), non si é riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance del farmaco (21,2 verso 25,0 L/ora) rispetto ai soggetti sani. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che il 57% dell'olanzapina marcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 L/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 L/ora).
In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 L/ora).

La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori.

Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.

In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/mL olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all'α1 glicoproteina acida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale.

La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si é sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (L'area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg).
Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo).
La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello sviluppo fetale ed una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sia sui batteri che sui tessuti di mammifero in vivo ed in vitro.

Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.

In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/mL olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all'α1 glicoproteina acida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale.

La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si é sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (L'area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg).
Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo).
La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello sviluppo fetale ed una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena né capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sia sui batteri che sui tessuti di mammifero in vivo ed in vitro.

Carcinogenesi

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono: cera Carnauba (Farmacopea Europea), miscela colorata bianca (biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80), polivinilpirrolidone (Farmacòpea Europea), inchiostro blu commestibile (contenente colorante indigo carmine E132), idrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), lattosio monoidrato (Farmacopea Europea), magnesio stearato (Farmacopea Europea), metilidrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), cellulosa microcristallina (Farmacopea Europea).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità

Due anni se correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15 e 30 °C. Sensibile alla luce. Tenere le compresse nella loro confezione originale, in un luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blisters
ZYPREXA compresse 7,5 mg è disponibile in blisters di alluminio saldati a freddo, contenuti in scatole di cartone da 56 compresse ciascuna.

Flaconi
ZYPREXA compresse 7,5 mg è confezionato infFlaconi di polietilene ad alta densità con tappi di polipropilene. I flaconi sono sigillati e contengono 100 compresse ed un essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.

Carcinogenesi

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono: cera Carnauba (Farmacopea Europea), miscela colorata bianca (biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80), polivinilpirrolidone (Farmacòpea Europea), inchiostro blu commestibile (contenente colorante indigo carmine E132), idrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), lattosio monoidrato (Farmacopea Europea), magnesio stearato (Farmacopea Europea), metilidrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), cellulosa microcristallina (Farmacopea Europea).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità

Due anni se correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15 e 30 °C. Sensibile alla luce. Tenere le compresse nella loro confezione originale, in un luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blisters
ZYPREXA compresse 7,5 mg è disponibile in blisters di alluminio saldati a freddo, contenuti in scatole di cartone da 56 compresse ciascuna.

Flaconi
ZYPREXA compresse 7,5 mg è confezionato infFlaconi di polietilene ad alta densità con tappi di polipropilene. I flaconi sono sigillati e contengono 100 compresse ed un essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/022/005 ZYPREXA - 7.5 mg - compresse rivestite - flacone contenente 100 compresse rivestite.
EU/1/96/022/006 ZYPREXA - 7.5 mg - compresse rivestite - 56 compresse rivestite in strisce, per scatola.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Settembre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/022/005 ZYPREXA - 7.5 mg - compresse rivestite - flacone contenente 100 compresse rivestite.
EU/1/96/022/006 ZYPREXA - 7.5 mg - compresse rivestite - 56 compresse rivestite in strisce, per scatola.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Settembre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa di ZYPREXA 10 mg contiene 10 mg di olanzapina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite per somministrazione orale
ZYPREXA compresse 10 mg si presenta sotto forma di compresse bianche, rivestite e con stampato il nome "LILLY" ed un codice di identificazione numerico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1.1 Indicazioni terapeutiche

Olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia.

Nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale, il proseguimento della terapia con olanzapina consente di mantenere il miglioramento clinico.

4.1.2 Ulteriori informazioni sugli studi clinici

In uno studio comparativo internazionale, in doppio cieco, sulla schizofrenia, sulle manifestazioni schizoaffettive e disturbi correlati, che comprendeva 1.481 pazienti con associati sintomi depressivi di diversa gravità (con punteggio medio di 16,6 rilevato all'inizio dello studio secondo la scala di valutazione per la depressione di Montgomery-Asberg), un'analisi prospettica secondaria della variazione del punteggio dell'umore tra l'inizio e la fine dello studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo (p=0,001) ottenuto con olanzapina (-6,0) rispetto a quello osservato con aloperidolo (-3,1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio iniziale consigliato di olanzapina è di 10 mg per via orale in dose unica giornaliera, indipendentemente dall'assunzione dei pasti.
In base alla condizione clinica del paziente, il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg. Una dose giornaliera superiore alla dose terapeutica consigliata di 10 mg, ad esempio una dose giornaliera fino a 15 mg o superiore, è raccomandata solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica.

Bambini: olanzapina non è stata valutata in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani: generalmente, non è richiesto un dosaggio iniziale più basso, anche se una riduzione della dose dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni quando le situazioni cliniche lo consigliano.

Pazienti con insufficienza renale e/o epatica: in questi pazienti si deve prendere in considerazione un dosaggio iniziale più basso (5 mg). In caso di insufficienza epatica di grado moderato (cirrosi di classe A o B secondo la classificazione di Child-Pugh), il dosaggio iniziale è di 5 mg ed ogni incremento di dose deve essere effettuato con cautela.

Variazioni posologiche legate al sesso del paziente: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio per pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

Pazienti fumatori: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori.

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti (vedere anche Paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere e Paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche).

4.3 Controindicazioni

Olanzapina é controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualunque dei suoi componenti. Olanzapina è controindicata nei pazienti notoriamente a rischio per il glaucoma ad angolo chiuso.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Malattie concomitanti: Anche se olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica in vitro, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

Lattosio: olanzapina compresse contiene lattosio.

Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento.
Si consiglia cautela in pazienti con SGPT e/o SGOT elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici.
In presenza di valori elevati di SGOT e/o SGPT durante la terapia con olanzapina, devono essere effettuati controlli periodici e deve essere tenuta presente la possibilità di una riduzione del dosaggio.

Come per altri farmaci neurolettici, si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. 32 pazienti con precedenti di neutropenia od agranulocitosi correlate a clozapina hanno ricevuto olanzapina senza presentare una diminuzione della neutrofilia basale.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN). La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata al il trattamento antipsicotico. Rari casi, riferiti come SMN, sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina.
Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta.

Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i farmaci antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere sospesi.

Variazioni posologiche legate al sesso del paziente: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale ed all'intervallo di dosaggio per pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

Pazienti fumatori: di solito, non è necessario apportare variazioni alla dose iniziale e all'intervallo di dosaggio nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori.

Quando sono presenti più fattori in grado di rallentare il metabolismo (pazienti di sesso femminile, anziani, non fumatori), si deve considerare la possibilità di diminuire la dose iniziale. L'aumento di dosaggio, quando necessario, deve essere effettuato con cautela in questi pazienti (vedere anche Paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere e Paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche).

4.3 Controindicazioni

Olanzapina é controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualunque dei suoi componenti. Olanzapina è controindicata nei pazienti notoriamente a rischio per il glaucoma ad angolo chiuso.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Malattie concomitanti: Anche se olanzapina ha dimostrato attività anticolinergica in vitro, l'esperienza durante studi clinici ha rivelato una bassa incidenza di effetti ad essa correlati. Tuttavia, in considerazione della scarsa esperienza clinica con olanzapina in pazienti con malattie concomitanti, si consiglia cautela nella prescrizione a pazienti con ipertrofia prostatica, ileo paralitico e patologie correlate.

Lattosio: olanzapina compresse contiene lattosio.

Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento.
Si consiglia cautela in pazienti con SGPT e/o SGOT elevate, in pazienti con segni e sintomi di insufficienza epatica, in pazienti con preesistenti situazioni associate ad una limitata riserva funzionale epatica, così come nei casi di trattamento concomitante con farmaci potenzialmente epatotossici.
In presenza di valori elevati di SGOT e/o SGPT durante la terapia con olanzapina, devono essere effettuati controlli periodici e deve essere tenuta presente la possibilità di una riduzione del dosaggio.

Come per altri farmaci neurolettici, si consiglia cautela nei pazienti con leucopenia e/o neutropenia di qualsiasi origine, nei pazienti con anamnesi di mielotossicità/mielodepressione su base iatrogena, nei pazienti con mielodepressione dovuta ad una malattia concomitante, a radioterapia od a chemioterapia ed infine nei pazienti con situazioni di ipereosinofilia o con malattia mieloproliferativa. 32 pazienti con precedenti di neutropenia od agranulocitosi correlate a clozapina hanno ricevuto olanzapina senza presentare una diminuzione della neutrofilia basale.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN). La SMN è una condizione potenzialmente a rischio di vita associata al il trattamento antipsicotico. Rari casi, riferiti come SMN, sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina.
Le manifestazioni cliniche della SMN sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori manifestazioni possono comprendere un aumento della creatininfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta.

Se un paziente presenta segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, tutti i farmaci antipsicotici, olanzapina inclusa, devono essere sospesi.

Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da patologie associate a convulsioni.

Discinesia tardiva. Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

A causa degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere in vitro un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

In studi clinici con olanzapina condotti su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

Nel corso di studi clinici, non è stata osservata correlazione tra l'uso di olanzapina ed un persistente aumento della durata dell'intervallo QT in termini assoluti. Solo in 8 pazienti su 1685 si é osservato in varie situazioni un intervallo QT corretto aumentato. Comunque, come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Altri farmaci potenzialmente in grado di interferire con olanzapina. Dosi singole di un antiacido (Alluminio, magnesio) o di cimetidina non interferiscono con la biodisponibilità orale di olanzapina. Comunque, la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.
Il fumo (nei pazienti non fumatori la clearance di olanzapina è ridotta del 33% e l'emivita è prolungata del 21% rispetto ai pazienti fumatori) o la contemporanea terapia con carbamazepina (la clearance di olanzapina è aumentata del 44% e l'emivita terminale è ridotta del 20% quando viene somministrata contemporaneamente a carbamazepina) possono accelerare il metabolismo dell'olanzapina. Il fumo e la terapia con carbamazepina inducono l'attività del citocromo P450-1A2.
La farmacocinetica della teofillina, che viene metabolizzata dal citocromo P450-1A2, non è modificata dall'olanzapina. L'effetto di potenti inibitori dell'attività del citocromo P450-1A2 sulla farmacocinetica dell'olanzapina non è stato studiato.

Potenziali interferenze di olanzapina con altri farmaci. In studi clinici con dose singola di olanzapina, non e stata osservata inibizione del metabolismo di farmaci quali imipramina-desipramina (P450-2D6 o P450-3A/1A2), warfarin (P450-2C9), teofillina (P450-1A2) o diazepam (P450-3A4 e P450-2C19).
Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.
E' stata studiata in vitro la capacità di olanzapina di inibire il metabolismo indotto da 5 citocromi principali. Tali studi evidenziarono costanti di inibizione per il 3A4 (491 µM), 2C9 (751µM), 1A2 (36 µM), 2C19 (920 µM), 2D6(89 µM), che confrontate con le concentrazioni plasmatiche di olanzapina di circa 0,2 µM, significherebbero un'attività inibitoria massima dell'olanzapina inferiore allo 0,7% sui sistemi citocromiali P450.
L'implicazione clinica di queste scoperte è sconosciuta.

Olanzapina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da patologie associate a convulsioni.

Discinesia tardiva. Negli studi di confronto della durata di un anno o meno, il trattamento con olanzapina ha determinato un'incidenza inferiore, statisticamente significativa, di discinesie tardive indotte dal trattamento. Comunque, il rischio di discinesia tardiva aumenta con il trattamento a lungo termine; pertanto se i segni o i sintomi della discinesia tardiva si manifestano in un paziente in trattamento con olanzapina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco. Tali manifestazioni sintomatologiche possono temporaneamente peggiorare o addirittura insorgere dopo la sospensione del trattamento.

A causa degli effetti primari di olanzapina sul Sistema Nervoso Centrale si raccomanda cautela quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcool e ad altri farmaci ad azione centrale. Poiché olanzapina dimostra di possedere in vitro un'attività dopamino-antagonista, il farmaco può antagonizzare gli effetti di agonisti dopaminergici diretti e indiretti.

In studi clinici con olanzapina condotti su pazienti anziani è stata talvolta osservata ipotensione posturale. Come per altri antipsicotici, si raccomanda di controllare periodicamente la pressione sanguigna in pazienti di oltre 65 anni di età.

Nel corso di studi clinici, non è stata osservata correlazione tra l'uso di olanzapina ed un persistente aumento della durata dell'intervallo QT in termini assoluti. Solo in 8 pazienti su 1685 si é osservato in varie situazioni un intervallo QT corretto aumentato. Comunque, come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando olanzapina viene prescritta insieme con farmaci notoriamente in grado di determinare un aumento dell'intervallo QT corretto, specie nel soggetto anziano.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Altri farmaci potenzialmente in grado di interferire con olanzapina. Dosi singole di un antiacido (Alluminio, magnesio) o di cimetidina non interferiscono con la biodisponibilità orale di olanzapina. Comunque, la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%.
Il fumo (nei pazienti non fumatori la clearance di olanzapina è ridotta del 33% e l'emivita è prolungata del 21% rispetto ai pazienti fumatori) o la contemporanea terapia con carbamazepina (la clearance di olanzapina è aumentata del 44% e l'emivita terminale è ridotta del 20% quando viene somministrata contemporaneamente a carbamazepina) possono accelerare il metabolismo dell'olanzapina. Il fumo e la terapia con carbamazepina inducono l'attività del citocromo P450-1A2.
La farmacocinetica della teofillina, che viene metabolizzata dal citocromo P450-1A2, non è modificata dall'olanzapina. L'effetto di potenti inibitori dell'attività del citocromo P450-1A2 sulla farmacocinetica dell'olanzapina non è stato studiato.

Potenziali interferenze di olanzapina con altri farmaci. In studi clinici con dose singola di olanzapina, non e stata osservata inibizione del metabolismo di farmaci quali imipramina-desipramina (P450-2D6 o P450-3A/1A2), warfarin (P450-2C9), teofillina (P450-1A2) o diazepam (P450-3A4 e P450-2C19).
Olanzapina non ha mostrato interazione farmacologica quando somministrata contemporaneamente a litio o a biperidene.
E' stata studiata in vitro la capacità di olanzapina di inibire il metabolismo indotto da 5 citocromi principali. Tali studi evidenziarono costanti di inibizione per il 3A4 (491 μM), 2C9 (751μM), 1A2 (36 μM), 2C19 (920 μM), 2D6(89 μM), che confrontate con le concentrazioni plasmatiche di olanzapina di circa 0,2 μM, significherebbero un'attività inibitoria massima dell'olanzapina inferiore allo 0,7% sui sistemi citocromiali P450.
L'implicazione clinica di queste scoperte è sconosciuta.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico nel caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina.
Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Durante l'allattamento di ratti trattati con olanzapina, il farmaco è stato eliminato con il latte. Non è noto se olanzapina venga eliminata nel latte materno umano. Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenti (>10%):
I soli effetti indesiderati frequenti riscontrati nei pazienti trattati con olanzapina durante gli studi clinici, sono stati la sonnolenza e l'aumento ponderale. L'aumento ponderale é stato correlato alla presenza, prima del trattamento, di un indice di massa corporea più basso ed all'impiego di un dosaggio iniziale uguale o superiore a 15 mg.

Occasionali (1-10%):
Effetti indesiderati occasionali verificatisi con olanzapina durante gli studi clinici sono stati vertigini, aumento dell'appetito, edema periferico, ipotensione ortostatica e lievi e transitori effetti anticolinergici, quali stipsi e secchezza delle fauci.
Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedi paragrafo 4.4).

In studi clinici controllati, i pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di Parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di informazioni anamnestiche dettagliate relative alla presenza di disturbi individuali del movimento di natura extrapiramidale ad esordio acuto e tardivo, allo stato attuale non è possibile concludere che olanzapina induca una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

Rari (<1%):
Raramente sono state osservate reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea.

Altri effetti:
Talvolta sono stati riscontrati innalzamenti dei livelli plasmatici di prolattina, sebbene le manifestazioni cliniche associate (ad es. ginecomastia, galattorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria) siano state rare. Nella maggioranza dei pazienti, i livelli sono tornati a valori normali senza interrompere il trattamento.
Come per altri antipsicotici, rari casi, riferiti come Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN), sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina (vedere anche paragrafo 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
In rari casi sono stati osservati elevati livelli di creatinfosfochinasi.
Come per altri farmaci neurolettici, sono state occasionalmente osservate alterazioni ematologiche, quali leucopenia e trombocitopenia.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Le pazienti devono essere avvertite sulla necessità di informare il proprio medico nel caso di gravidanza in atto o programmata in corso di trattamento con olanzapina.
Tuttavia, poiché l'esperienza nell'uomo è limitata, olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Durante l'allattamento di ratti trattati con olanzapina, il farmaco è stato eliminato con il latte. Non è noto se olanzapina venga eliminata nel latte materno umano. Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con olanzapina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Dal momento che olanzapina può provocare sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel fare uso di macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenti (>10%):
I soli effetti indesiderati frequenti riscontrati nei pazienti trattati con olanzapina durante gli studi clinici, sono stati la sonnolenza e l'aumento ponderale. L'aumento ponderale é stato correlato alla presenza, prima del trattamento, di un indice di massa corporea più basso ed all'impiego di un dosaggio iniziale uguale o superiore a 15 mg.

Occasionali (1-10%):
Effetti indesiderati occasionali verificatisi con olanzapina durante gli studi clinici sono stati vertigini, aumento dell'appetito, edema periferico, ipotensione ortostatica e lievi e transitori effetti anticolinergici, quali stipsi e secchezza delle fauci.
Occasionalmente sono stati osservati aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, SGPT e SGOT, specie nelle fasi iniziali del trattamento (vedi paragrafo 4.4).

In studi clinici controllati, i pazienti trattati con olanzapina hanno presentato un'incidenza più bassa di Parkinsonismo, acatisia e distonia rispetto ai pazienti trattati con dosi frazionate di aloperidolo. In mancanza di informazioni anamnestiche dettagliate relative alla presenza di disturbi individuali del movimento di natura extrapiramidale ad esordio acuto e tardivo, allo stato attuale non è possibile concludere che olanzapina induca una minore comparsa di discinesia tardiva e/o di altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva.

Rari (<1%):
Raramente sono state osservate reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea.

Altri effetti:
Talvolta sono stati riscontrati innalzamenti dei livelli plasmatici di prolattina, sebbene le manifestazioni cliniche associate (ad es. ginecomastia, galattorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria) siano state rare. Nella maggioranza dei pazienti, i livelli sono tornati a valori normali senza interrompere il trattamento.
Come per altri antipsicotici, rari casi, riferiti come Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN), sono stati segnalati anche con l'impiego di olanzapina (vedere anche paragrafo 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
In rari casi sono stati osservati elevati livelli di creatinfosfochinasi.
Come per altri farmaci neurolettici, sono state occasionalmente osservate alterazioni ematologiche, quali leucopenia e trombocitopenia.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con olanzapina è limitata. Nel corso degli studi clinici é stato possibile accertare sovradosaggio acuto con olanzapina, intenzionale o accidentale, in 67 pazienti. Nel paziente che ha assunto la dose maggiore accertata, 300 mg, gli unici sintomi riportati sono stati sonnolenza e difficoltà nell'eloquio. Nei pochi pazienti che è stato possibile valutare in ospedale, compreso il paziente che aveva assunto 300 mg, non sono state riscontrate variazioni negative nei dati di laboratorio o nell'ECG. I segni vitali sono sempre risultati entro i limiti usuali dopo un sovradosaggio.

Basandosi su dati rilevati negli animali, i sintomi premonitori rifletterebbero un incremento delle azioni farmacologiche note del farmaco. I sintomi possono comprendere sonnolenza, midriasi, visione offuscata, depressione respiratoria, ipotensione e possibili disturbi extrapiramidali.

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina, per cui devono essere adottate misure di supporto appropriate. Deve essere tenuta presente la possibilità di un coinvolgimento plurifarmacologico.

In caso di sovradosaggio acuto, garantire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente ed assicurare un'adeguata ventilazione e perfusione. Per il trattamento del sovradosaggio deve essere tenuto presente l'impiego del carbone attivo; è stato infatti osservato che la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%. Si può inoltre prendere in considerazione anche il lavaggio gastrico (da effettuare dopo intubazione, se il paziente non è cosciente).
L'olanzapina non viene significativamente eliminata tramite emodialisi.

L'ipotensione ed il collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure quali la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici come la noradrenalina (non usare dopamina ed adrenalina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché in conseguenza del blocco dei recettori alfa indotto da olanzapina, la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo).
Considerare la possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare per individuare eventuali aritmie.

Mantenere un controllo medico assiduo ed un monitoraggio continuo finché il paziente non sia guarito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Olanzapina è un antipsicotico, con codice ATC N05AH03 (derivati della dibenzodiazepina e della dibenzossazepina).

Olanzapina è un agente antipsicotico dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki<100 nM) per i recettori della serotonina 5-$HT_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6, della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m_1-m_5), per quelli adrenergici $\alpha 1$ ed istaminici H_1.
Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_2 rispetto a quelli dopaminergici D_2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni A9) coinvolti

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con olanzapina è limitata. Nel corso degli studi clinici é stato possibile accertare sovradosaggio acuto con olanzapina, intenzionale o accidentale, in 67 pazienti. Nel paziente che ha assunto la dose maggiore accertata, 300 mg, gli unici sintomi riportati sono stati sonnolenza e difficoltà nell'eloquio. Nei pochi pazienti che è stato possibile valutare in ospedale, compreso il paziente che aveva assunto 300 mg, non sono state riscontrate variazioni negative nei dati di laboratorio o nell'ECG. I segni vitali sono sempre risultati entro i limiti usuali dopo un sovradosaggio.

Basandosi su dati rilevati negli animali, i sintomi premonitori rifletterebbero un incremento delle azioni farmacologiche note del farmaco. I sintomi possono comprendere sonnolenza, midriasi, visione offuscata, depressione respiratoria, ipotensione e possibili disturbi extrapiramidali.

Non esiste un antidoto specifico per olanzapina, per cui devono essere adottate misure di supporto appropriate. Deve essere tenuta presente la possibilità di un coinvolgimento plurifarmacologico.

In caso di sovradosaggio acuto, garantire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente ed assicurare un'adeguata ventilazione e perfusione. Per il trattamento del sovradosaggio deve essere tenuto presente l'impiego del carbone attivo; è stato infatti osservato che la contemporanea somministrazione di carbone attivo riduce la biodisponibilità orale di olanzapina del 50-60%. Si può inoltre prendere in considerazione anche il lavaggio gastrico (da effettuare dopo intubazione, se il paziente non è cosciente).
L'olanzapina non viene significativamente eliminata tramite emodialisi.

L'ipotensione ed il collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure quali la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o agenti simpaticomimetici come la noradrenalina (non usare dopamina ed adrenalina o altri agenti simpaticomimetici con attività beta-agonista poiché in conseguenza del blocco dei recettori alfa indotto da olanzapina, la stimolazione dei recettori beta può determinare un peggioramento dello stato ipotensivo).
Considerare la possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare per individuare eventuali aritmie.

Mantenere un controllo medico assiduo ed un monitoraggio continuo finché il paziente non sia guarito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Olanzapina è un antipsicotico, con codice ATC N05AH03 (derivati della dibenzodiazepina e della dibenzossazepina).

Olanzapina è un agente antipsicotico dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali.

In studi pre-clinici olanzapina ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki<100 nM) per i recettori della serotonina $5\text{-HT}_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6, della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, per i recettori colinergici di tipo muscarinico (m_1-m_5), per quelli adrenergici $\alpha 1$ ed istaminici H_1.
Studi comportamentali negli animali con olanzapina hanno indicato un antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_2 rispetto a quelli dopaminergici D_2.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che olanzapina riduce selettivamente l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici (A10), *mentre ha scarso effetto sui circuiti striatali (neuroni* A9) coinvolti

nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia ad emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2.
Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non supera la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività farmacologica, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (>65 anni) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 L/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di effetti collaterali.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 verso 27,3 L/ora). Ciò nonostante olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza in pazienti di sesso femminile (n=467) e di sesso maschile (n=869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina <10 ml/min), non si é riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance del farmaco (21,2 verso 25,0 L/ora) rispetto ai soggetti sani. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che il 57% dell'olanzapina marcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 L/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 L/ora).
In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 L/ora).

La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori.

nella funzione motoria. Olanzapina ha ridotto la risposta nel comportamento di evitamento condizionato (test predittivo dell'attività antipsicotica) a dosaggi inferiori a quelli capaci di indurre catalessia (test predittivo di effetti collaterali di tipo motorio). Diversamente da altri agenti antipsicotici, olanzapina aumenta la risposta in un test "ansiolitico".

In uno studio PET (tomografia ad emissioni di positroni) condotto su volontari sani con dosi singole per via orale (10 mg), olanzapina ha dimostrato un grado di affinità per i recettori $5HT_{2A}$ superiore a quello dei recettori dopaminergici D_2.
Inoltre, uno studio SPECT in pazienti schizofrenici ha dimostrato che i pazienti che rispondono ad olanzapina mostrano un blocco dei recettori striatali D_2 di minor grado rispetto ai pazienti che rispondono ad alcuni altri antipsicotici ed al risperidone, e paragonabile a quello dei pazienti che rispondono alla clozapina.

In studi clinici controllati, 2 verso placebo e 2 verso un comparatore attivo condotti su oltre 2.900 pazienti schizofrenici che presentavano sintomatologia sia positiva che negativa, olanzapina si è dimostrata statisticamente superiore nel migliorare sia i sintomi positivi che quelli negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Olanzapina è ben assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico entro 5-8 ore. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità assoluta conseguente alla somministrazione endovenosa non è stata determinata.

Olanzapina viene metabolizzata nel fegato principalmente attraverso processi di coniugazione e di ossidazione. Il principale metabolita circolante è il 10-N-glicuronide, che non supera la barriera emato-encefalica. I citocromi P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuiscono alla formazione dei metaboliti N-demetilato e 2-idrossimetilato, entrambi i quali dimostrano minore attività farmacologica, rispetto all'olanzapina, negli studi su animali. L'attività farmacologica predominante viene esercitata dalla molecola di olanzapina non metabolizzata.
Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di olanzapina in volontari sani varia in funzione dell'età e del sesso.

L'emivita media nei volontari sani anziani (>65 anni) risulta aumentata (51,8 ore rispetto a 33,8 ore) e la clearance ridotta (17,5 verso 18,2 L/ora) rispetto ai soggetti non anziani. L'intervallo di variabilità dei parametri cinetici negli anziani è simile a quello riscontrabile nei non anziani. In 44 pazienti schizofrenici di età superiore a 65 anni, dosaggi giornalieri da 5 a 20 mg non hanno causato nessun particolare profilo di effetti collaterali.

L'emivita media nelle femmine risulta in una certa misura prolungata rispetto ai maschi (36,7 verso 32,3 ore) e la clearance risulta ridotta (18,9 verso 27,3 L/ora). Ciò nonostante olanzapina (5-20 mg) ha dimostrato lo stesso profilo di sicurezza in pazienti di sesso femminile (n=467) e di sesso maschile (n=869).

In pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina <10 ml/min), non si é riscontrata una differenza significativa nell'emivita media (37,7 verso 32,4 ore) e nella clearance del farmaco (21,2 verso 25,0 L/ora) rispetto ai soggetti sani. Comunque, uno studio sull'equilibrio di massa ha dimostrato che il 57% dell'olanzapina marcata viene escreta con le urine, principalmente in forma metabolizzata.

In soggetti fumatori con lieve alterazione epatica, l'emivita media risulta aumentata (39,3 ore) e la clearance del farmaco ridotta (18,0 L/ora), similmente a quanto riscontrabile in soggetti sani non fumatori (rispettivamente 48,8 ore e 14,1 L/ora).
In soggetti non fumatori, rispetto a soggetti fumatori (maschi e femmine), l'emivita media risulta aumentata (38,6 verso 30,4 ore) e la clearance ridotta (18,6 verso 27,7 L/ora).

La clearance plasmatica di olanzapina risulta essere più bassa negli anziani rispetto ai giovani, nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile e nei non-fumatori rispetto ai fumatori.

Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.

In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/mL olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all'α1 glicoproteina acida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale.
La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si é sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (L'area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg).
Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo).
La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello sviluppo fetale ed una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena ne capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sia sui batteri che sui tessuti di mammifero in vivo ed in vitro.

Tuttavia, l'influenza di fattori quali l'età, il sesso o il fumo sulla clearance e sull'emivita plasmatica di olanzapina è minima in confronto all'intervallo di variabilità riscontrabile nella popolazione.

In uno studio su soggetti caucasici, giapponesi e cinesi, non sono state riscontrate differenze nei parametri farmacocinetici tra le tre popolazioni.

A concentrazioni sieriche variabili da 7 a 1.000 ng/mL olanzapina si lega per il 93% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all'α1 glicoproteina acida.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (per dose singola)

Nei roditori, i segni di tossicità dopo somministrazione orale sono stati quelli tipici di sostanze ad elevata attività neurolettica: ipoattività, coma, tremori, convulsioni cloniche, salivazione, riduzione dell'incremento ponderale.
La dose letale media osservata nei topi e nei ratti è stata, rispettivamente, di circa 210 e 175 mg/kg. Nei cani, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg non sono risultate letali; sono state osservate manifestazioni cliniche quali sedazione, atassia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, respirazione difficoltosa, miosi ed anoressia. Nelle scimmie, dosi singole per via orale fino a 100 mg/kg hanno dato luogo a prostrazione e, con dosaggi più alti, ad uno stato di semi-incoscienza.

Tossicità per dosi ripetute

In studi durati fino a 3 mesi nei topi e fino ad 1 anno nei ratti e nei cani, gli effetti principali riscontrati sono stati la depressione del sistema nervoso centrale, manifestazioni di tipo anticolinergico e disturbi ematologici a livello periferico. Nei confronti degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale si é sviluppata tolleranza. Alle alte dosi, i parametri di crescita sono risultati diminuiti. Effetti reversibili, relativi ad un aumento della prolattina nei ratti, hanno comportato una diminuzione di peso dell'utero e delle ovaie ed alterazioni morfologiche dell'epitelio vaginale e della ghiandola mammaria.

Tossicità ematologica

Sono stati riscontrati effetti sui parametri ematologici in ciascuna delle specie animali suddette, ivi compresa la riduzione dei leucociti circolanti risultata essere dose-correlata ed aspecifica rispettivamente nei topi e nei ratti; comunque, non è stato ritrovato nessun segno di tossicità midollare. Neutropenia, trombocitopenia ed anemia reversibili si sono sviluppati in alcuni cani trattati con 8-10 mg/kg al giorno (L'area sotto la curva - AUC - è da 12 a 15 volte più grande di quella osservata in un uomo trattato con 12 mg).
Nei cani citopenici, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli elementi staminali e proliferativi del midollo osseo.

Tossicità sulla riproduzione

Olanzapina non presenta effetti teratogeni. La sedazione interferisce con le capacità di accoppiamento dei ratti maschi. I cicli di estro sono risultati alterati con dosi pari a 1,1 mg/kg (3 volte la dose massima nell'uomo) ed i parametri della riproduzione sono risultati influenzati in ratti cui erano stati somministrati 3 mg/kg (9 volte la dose massima nell'uomo).
La prole di ratti trattati con olanzapina, ha presentato ritardo nello sviluppo fetale ed una transitoria riduzione dei livelli di attività.

Mutagenesi

Olanzapina non risulta essere mutagena ne capace di favorire la divisione cellulare in una serie completa di tests standard, ivi compresi i tests di mutagenesi effettuati sia sui batteri che sui tessuti di mammifero in vivo ed in vitro.

Carcinogenesi

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono: cera Carnauba (Farmacopea Europea), miscela colorata bianca (biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80), polivinilpirrolidone (Farmacopea Europea), inchiostro blu commestibile (contenente colorante indigo carmine E132), idrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), lattosio monoidrato (Farmacopea Europea), magnesio stearato (Farmacopea Europea), metilidrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), cellulosa microcristallina (Farmacopea Europea).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità

Due anni se correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15 e 30 °C. Sensibile alla luce. Tenere le compresse nella loro confezione originale, in un luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blisters
ZYPREXA compresse 10 mg è disponibile in blisters di alluminio saldati a freddo, contenuti in scatole di cartone da 7, 28, 56 compresse.

Flaconi
ZYPREXA compresse 10 mg è confezionato in flaconi di polietilene ad alta densità con tappi di polipropilene. I flaconi sono sigillati e contengono 100 compresse ed un essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.

Carcinogenesi

In base ai risultati di studi effettuati su topi e ratti, è stato concluso che olanzapina non possiede attività cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono: cera Carnauba (Farmacopea Europea), miscela colorata bianca (biossido di titanio E171, macrogol, polisorbato 80), polivinilpirrolidone (Farmacopea Europea), inchiostro blu commestibile (contenente colorante indigo carmine E132), idrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), lattosio monoidrato (Farmacopea Europea), magnesio stearato (Farmacopea Europea), metilidrossipropilcellulosa (Farmacopea Europea), cellulosa microcristallina (Farmacopea Europea).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità

Due anni se correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15 e 30 °C. Sensibile alla luce. Tenere le compresse nella loro confezione originale, in un luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blisters
ZYPREXA compresse 10 mg è disponibile in blisters di alluminio saldati a freddo, contenuti in scatole di cartone da 7, 28, 56 compresse.

Flaconi
ZYPREXA compresse 10 mg è confezionato in flaconi di polietilene ad alta densità con tappi di polipropilene. I flaconi sono sigillati e contengono 100 compresse ed un essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/022/007 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - flacone contenente 100 compresse rivestite.
EU/1/96/022/008 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - 7 compresse rivestite in strisce, per scatola.
EU/1/96/022/009 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - 28 compresse rivestite in strisce, per scatola.
EU/1/96/022/010 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - 56 compresse rivestite in strisce, per scatola.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Settembre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/022/007 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - flacone contenente 100 compresse rivestite.

EU/1/96/022/008 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - 7 compresse rivestite in strisce, per scatola.

EU/1/96/022/009 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - 28 compresse rivestite in strisce, per scatola.

EU/1/96/022/010 ZYPREXA - 10 mg - compresse rivestite - 56 compresse rivestite in strisce, per scatola.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Settembre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

ZYPREXA COMPRESSE 2,5 mg
TESTO DEL BLISTER

Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
2,5 mg
Olanzapina
Scadenza (data)
Lotto N. XXXXXX

A. ETICHETTATURA

ZYPREXA COMPRESSE 2,5 mg
TESTO DEL BLISTER

Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
2,5 mg
Olanzapina
Scadenza (data)
Lotto N. XXXXXX

IMBALLAGGIO ESTERNO (blister da 28 compresse)

Fronte dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 2,5 mg
28 Compresse
TA4112 (Codice Identificativo Lilly)

Retro dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 2,5 mg
Per uso orale
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
(numero AIC)

Lato 1 dell'astuccio
Formula: Olanzapina (INN) 2,5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato

Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 2,5 mg

Fine Lato 1 dell'astuccio
Data di Scadenza:
Lotto N.:

Fine Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 2,5 mg
28 Compresse
TA4112 (Codice Identificativo Lilly)

ETICHETTA FLACONE

Logo del Titolare AIC
(numero AIC)
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 2,5 mg
Per uso orale
Formula: Olanzapina (INN) 2,5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato
Questo flacone contiene gel di silice come agente essiccante
100 compresse
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Data di Scadenza:
Lotto N.:
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

IMBALLAGGIO ESTERNO FLACONE

Logo del Titolare AIC
(numero AIC)
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 2,5 mg
Per uso orale
Formula: Olanzapina (INN) 2,5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato
Questo flacone contiene gel di silice come agente essiccante
100 compresse
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Data di Scadenza
Lotto N.
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

ZYPREXA COMPRESSE 5 mg
TESTO DEL BLISTER

Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
5 mg
Olanzapina
Scadenza (data)
Lotto N. XXXXXX

IMBALLAGGIO ESTERNO (blister da 28 compresse)

Fronte dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 5 mg
28 Compresse
TA4115 (Codice Identificativo Lilly)

Retro dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 5 mg
Per uso orale
Da vendersi dietro presentazione di medica
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
(numero AIC)

Lato 1 dell'astuccio
Formula: Olanzapina (INN) 5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato

Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 5 mg

Fine Lato 1 dell'astuccio
Data di Scadenza:
Lotto N.:

Fine Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 5 mg
28 Compresse
TA4115 (Codice Identificativo Lilly)

IMBALLAGGIO ESTERNO (blister da 28 compresse)

Fronte dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 5 mg
28 Compresse
TA4115 (Codice Identificativo Lilly)

Retro dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 5 mg
Per uso orale
Da vendersi dietro presentazione di medica
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
(numero AIC)

Lato 1 dell'astuccio
Formula: Olanzapina (INN) 5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato

Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 5 mg

Fine Lato 1 dell'astuccio
Data di Scadenza:
Lotto N.:

Fine Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 5 mg
28 Compresse
TA4115 (Codice Identificativo Lilly)

ETICHETTA FLACONE

Logo del Titolare AIC
(numero AIC)
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 5 mg
Per uso orale
Formula: Olanzapina (INN) 5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132),
Lattosio Monoidrato
Questo flacone contiene gel di silice come agente essiccante
100 compresse
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Data di Scadenza:
Lotto N.:
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23,
3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

ETICHETTA FLACONE

Logo del Titolare AIC
(numero AIC)
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 5 mg
Per uso orale
Formula: Olanzapina (INN) 5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato
Questo flacone contiene gel di silice come agente essiccante
100 compresse
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Data di Scadenza:
Lotto N.:
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

IMBALLAGGIO ESTERNO FLACONE

Logo del Titolare AIC
(numero AIC)
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 5 mg
Per uso orale
Formula: Olanzapina (INN) 5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato
Questo flacone contiene gel di silice come agente essiccante
100 compresse
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Data di Scadenza
Lotto N.
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

ZYPREXA COMPRESSE 7,5 mg
TESTO DEL BLISTER

Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
7,5 mg
Olanzapina
Scadenza (data)
Lotto N. XXXXXX

ZYPREXA COMPRESSE 7,5 mg
TESTO DEL BLISTER

Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
7,5 mg
Olanzapina
Scadenza (data)
Lotto N. XXXXXX

IMBALLAGGIO ESTERNO (blister da 56 compresse)

Fronte dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 7,5 mg
56 Compresse
TA4116 (Codice Identificativo Lilly)

Retro dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 7,5 mg
Per uso orale
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenêre il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23,3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
(numero AIC)

Lato 1 dell'astuccio
Formula: Olanzapina (INN) 7,5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato

Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 7,5 mg

Fine Lato 1 dell'astuccio
Data di Scadenza:
Lotto N.:

Fine Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 7,5 mg
56 Compresse
TA4116 (Codice Identificativo Lilly)

IMBALLAGGIO ESTERNO (blister da 56 compresse)

Fronte dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 7,5 mg
56 Compresse
TA4116 (Codice Identificativo Lilly)

Retro dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 7,5 mg
Per uso orale
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenêre il medicinale fuori dalla.portata dei bambini
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23,3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
(numero AIC)

Lato 1 dell'astuccio
Formula: Olanzapina (INN) 7,5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato

Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 7,5 mg

Fine Lato 1 dell'astuccio
Data di Scadenza:
Lotto N.:

Fine Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 7,5 mg
56 Compresse
TA4116 (Codice Identificativo Lilly)

ETICHETTA FLACONE

Logo del Titolare AIC
(numero AIC)
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 7,5 mg
Per uso orale
Formula: Olanzapina (INN) 7,5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato
Questo flacone contiene gel di silice come agente essiccante
100 compresse
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Data di Scadenza:
Lotto N.:
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23,3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

ETICHETTA FLACONE

Logo del Titolare AIC
(numero AIC)
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 7,5 mg
Per uso orale
Formula: Olanzapina (INN) 7,5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato
Questo flacone contiene gel di silice come agente essiccante
100 compresse
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Data di Scadenza:
Lotto N.:
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23,3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

IMBALLAGGIO ESTERNO FLACONE

Logo del Titolare AIC
(numero AIC)
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 7,5 mg
Per uso orale
Formula: Olanzapina (INN) 7,5 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato
Questo flacone contiene gel di silice come agente essiccante
100 compresse
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Data di Scadenza
Lotto N.
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23,3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

ZYPREXA COMPRESSE 10 mg
TESTO DEL BLISTER

Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
10 mg
Olanzapina
Scadenza (data)
Lotto N. XXXXXX

ZYPREXA COMPRESSE 10 mg
TESTO DEL BLISTER

Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
10 mg
Olanzapina
Scadenza (data)
Lotto N. XXXXXX

IMBALLAGGIO ESTERNO (blister da 7 compresse)

Fronte dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
7 Compresse
TA4117 (Codice Identificativo Lilly)

Retro dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
Per uso orale
Da venedersi dietro presentazione di ricetta medica
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
(numero AIC)

Lato 1 dell'astuccio
Formula: Olanzapina (INN) 10 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato

Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg

Fine Lato 1 dell'astuccio
Data di Scadenza:
Lotto N.:

Fine Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA™
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
7 Compresse
TA4117 (Codice Identificativo Lilly)

IMBALLAGGIO ESTERNO (blister da 7 compresse)

Fronte dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
7 Compresse
TA4117 (Codice Identificativo Lilly)

Retro dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
Per uso orale
Da venedersi dietro presentazione di ricetta medica
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
(numero AIC)

Lato 1 dell'astuccio
Formula: Olanzapina (INN) 10 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato

Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg

Fine Lato 1 dell'astuccio
Data di Scadenza:
Lotto N.:

Fine Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA™
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
7 Compresse
TA4117 (Codice Identificativo Lilly)

IMBALLAGGIO ESTERNO (blister da 28 compresse)

Fronte dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
28 Compresse
TA4117 (Codice Identificativo Lilly)

Retro dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
Per uso orale
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
(numero AIC)

Lato 1 dell'astuccio
Formula: Olanzapina (INN) 10 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato

Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg

Fine Lato 1 dell'astuccio
Data di Scadenza:
Lotto N.:

Fine Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
28 Compresse
TA4117 (Codice Identificativo Lilly)

IMBALLAGGIO ESTERNO (blister da 28 compresse)

Fronte dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
28 Compresse
TA4117 (Codice Identificativo Lilly)

Retro dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
Per uso orale
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
(numero AIC)

Lato 1 dell'astuccio
Formula: Olanzapina (INN) 10 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato

Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg

Fine Lato 1 dell'astuccio
Data di Scadenza:
Lotto N.:

Fine Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
28 Compresse
TA4117 (Codice Identificativo Lilly)

IMBALLAGGIO ESTERNO (blister da 56 compresse)

Fronte dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
56 Compresse
TA4117 (Codice Identificativo Lilly)

Retro dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
Per uso orale
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
(numero AIC)

Lato 1 dell'astuccio
Formula: Olanzapina (INN) 10 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato

Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg

Fine Lato 1 dell'astuccio
Data di Scadenza:
Lotto N.:

Fine Lato 2 dell'astuccio
Logo del Titolare AIC
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
56 Compresse
TA4117 (Codice Identificativo Lilly)

ETICHETTA FLACONE

Logo del Titolare AIC
(numero AIC)
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
Per uso orale
Formula: Olanzapina (INN) 10 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132),
Lattosio Monoidrato
Questo flacone contiene gel di silice come agente essiccante
100 compresse
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Data di Scadenza:
Lotto N.:
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23,
3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

IMBALLAGGIO ESTERNO FLACONE

Logo del Titolare AIC
(numero AIC)
ZYPREXA
Olanzapina
Compresse Rivestite da 10 mg
Per uso orale
Formula: Olanzapina (INN) 10 mg, Titanio Biossido (E171), Colorante Indigo Carmine (E132), Lattosio Monoidrato
Questo flacone contiene gel di silice come agente essiccante
100 compresse
Conservare fra 15 e 30 °C nella confezione originale
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini
Data di Scadenza
Lotto N.
Titolare dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Eli Lilly Nederland BV, Krijtval 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA COMPRESSE 2,5 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su ZYPREXA. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE ZYPREXA?

Ogni compressa di ZYPREXA contiene 2,5 mg del principio attivo OLANZAPINA.
ZYPREXA compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 2,5 mg sono bianche. Esse sono disponibili in scatole di cartone, ciascuna contenente 28 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

ZYPREXA fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.
ZYPREXA è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO ZYPREXA?

ZYPREXA viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE ZYPREXA

Non deve assumere ZYPREXA se in passato ha avuto una reazione allergica a ZYPREXA o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene ZYPREXA". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere ZYPREXA.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo ZYPREXA, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere ZYPREXA:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di ZYPREXA con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con ZYPREXA assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere ZYPREXA, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con ZYPREXA poiché l'assunzione contemporanea di ZYPREXA ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume ZYPREXA c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che ZYPREXA contiene lattosio.

COME ASSUMERE ZYPREXA

Il suo medico le dirà quante compresse di ZYPREXA deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di ZYPREXA da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di ZYPREXA una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di ZYPREXA per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con ZYPREXA per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

ZYPREXA non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina)
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di ZYPREXA superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di ZYPREXA) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di ZYPREXA possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente ZYPREXA può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di ZYPREXA le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^{0} χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA COMPRESSE 2,5 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su ZYPREXA. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE ZYPREXA?

Ogni compressa di ZYPREXA contiene 2,5 mg del principio attivo OLANZAPINA.
ZYPREXA compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 2,5 mg sono bianche. Esse sono disponibili in flaconi, ciascuno contenente 100 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

ZYPREXA fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.
ZYPREXA è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO ZYPREXA?

ZYPREXA viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE ZYPREXA

Non deve assumere ZYPREXA se in passato ha avuto una reazione allergica a ZYPREXA o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene ZYPREXA". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere ZYPREXA.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo ZYPREXA, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere ZYPREXA:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di ZYPREXA con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con ZYPREXA assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere ZYPREXA, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con ZYPREXA poiché l'assunzione contemporanea di ZYPREXA ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume ZYPREXA c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che ZYPREXA contiene lattosio.

COME ASSUMERE ZYPREXA

Il suo medico le dirà quante compresse di ZYPREXA deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di ZYPREXA da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di ZYPREXA una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di ZYPREXA per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con ZYPREXA per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

ZYPREXA non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina)
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di ZYPREXA superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di ZYPREXA) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di ZYPREXA possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente ZYPREXA può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di ZYPREXA le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^0 χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA COMPRESSE 5 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su ZYPREXA. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere àssunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE ZYPREXA?

Ogni compressa di ZYPREXA contiene 5 mg del principio attivo OLANZAPINA.
ZYPREXA compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 5 mg sono bianche. Esse sono disponibili in scatole di cartone, ciascuna contenente 28 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

ZYPREXA fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.
ZYPREXA è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO ZYPREXA?

ZYPREXA viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE ZYPREXA

Non deve assumere ZYPREXA se in passato ha avuto una reazione allergica a ZYPREXA o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene ZYPREXA". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere ZYPREXA.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo ZYPREXA, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere ZYPREXA:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di ZYPREXA con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con ZYPREXA assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere ZYPREXA, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con ZYPREXA poiché l'assunzione contemporanea di ZYPREXA ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume ZYPREXA c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che ZYPREXA contiene lattosio.

COME ASSUMERE ZYPREXA

Il suo medico le dirà quante compresse di ZYPREXA deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di ZYPREXA da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di ZYPREXA una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di ZYPREXA per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con ZYPREXA per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

ZYPREXA non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina)
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di ZYPREXA superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di ZYPREXA) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di ZYPREXA possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente ZYPREXA può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di ZYPREXA le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^{0} χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA COMPRESSE 5 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su ZYPREXA. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE ZYPREXA?

Ogni compressa di ZYPREXA contiene 5 mg del principio attivo OLANZAPINA.
ZYPREXA compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 5 mg sono bianche. Esse sono disponibili in flaconi, ciascuno contenente 100 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

ZYPREXA fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.
ZYPREXA è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO ZYPREXA?

ZYPREXA viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE ZYPREXA

Non deve assumere ZYPREXA se in passato ha avuto una reazione allergica a ZYPREXA o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene ZYPREXA". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere ZYPREXA.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo ZYPREXA, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere ZYPREXA:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di ZYPREXA con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con ZYPREXA assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere ZYPREXA, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con ZYPREXA poiché l'assunzione contemporanea di ZYPREXA ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume ZYPREXA c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che ZYPREXA contiene lattosio.

COME ASSUMERE ZYPREXA

Il suo medico le dirà quante compresse di ZYPREXA deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di ZYPREXA da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di ZYPREXA una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di ZYPREXA per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con ZYPREXA per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

ZYPREXA non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina)
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di ZYPREXA superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di ZYPREXA) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di ZYPREXA possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente ZYPREXA può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di ZYPREXA le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15⁰ χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA COMPRESSE 7,5 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su ZYPREXA. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE ZYPREXA?

Ogni compressa di ZYPREXA contiene 7,5 mg del principio attivo OLANZAPINA.
ZYPREXA compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 7,5 mg sono bianche. Esse sono disponibili in scatole di cartone, ciascuna contenente 56 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

ZYPREXA fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.
ZYPREXA è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO ZYPREXA?

ZYPREXA viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE ZYPREXA

Non deve assumere ZYPREXA se in passato ha avuto una reazione allergica a ZYPREXA o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene ZYPREXA". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere ZYPREXA.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo ZYPREXA, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere ZYPREXA:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di ZYPREXA con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con ZYPREXA assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere ZYPREXA, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con ZYPREXA poiché l'assunzione contemporanea di ZYPREXA ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume ZYPREXA c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che ZYPREXA contiene lattosio.

COME ASSUMERE ZYPREXA

Il suo medico le dirà quante compresse di ZYPREXA deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di ZYPREXA da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di ZYPREXA una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di ZYPREXA per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con ZYPREXA per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

ZYPREXA non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina)
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di ZYPREXA superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di ZYPREXA) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di ZYPREXA possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente ZYPREXA può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di ZYPREXA le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^0 χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA COMPRESSE 7,5 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su ZYPREXA. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE ZYPREXA?

Ogni compressa di ZYPREXA contiene 7,5 mg del principio attivo OLANZAPINA.
ZYPREXA compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 7,5 mg sono bianche. Esse sono disponibili flaconi, ciascuno contenente 100 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

ZYPREXA fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda.
ZYPREXA è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO ZYPREXA?

ZYPREXA viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE ZYPREXA

Non deve assumere ZYPREXA se in passato ha avuto una reazione allergica a ZYPREXA o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene ZYPREXA". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico. Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere ZYPREXA.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo ZYPREXA, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere ZYPREXA:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di ZYPREXA con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con ZYPREXA assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere ZYPREXA, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con ZYPREXA poiché l'assunzione contemporanea di ZYPREXA ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.

Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume ZYPREXA c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che ZYPREXA contiene lattosio.

COME ASSUMERE ZYPREXA

Il suo medico le dirà quante compresse di ZYPREXA deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di ZYPREXA da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di ZYPREXA una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di ZYPREXA per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con ZYPREXA per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

ZYPREXA non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina)
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di ZYPREXA superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di ZYPREXA) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di ZYPREXA possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente ZYPREXA può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di ZYPREXA le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15° χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA COMPRESSE 10 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su ZYPREXA. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE ZYPREXA?

Ogni compressa di ZYPREXA contiene 10 mg del principio attivo OLANZAPINA.
ZYPREXA compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 10 mg sono bianche. Esse sono disponibili in scatole di cartone, ciascuna contenente 7, 28, 56 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

ZYPREXA fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda..
ZYPREXA è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO ZYPREXA?

ZYPREXA viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE ZYPREXA

Non deve assumere ZYPREXA se in passato ha avuto una reazione allergica a ZYPREXA o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene ZYPREXA". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico.Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere ZYPREXA.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo ZYPREXA, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere ZYPREXA:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di ZYPREXA con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con ZYPREXA assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere ZYPREXA, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con ZYPREXA poiché l'assunzione contemporanea di ZYPREXA ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.
Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume ZYPREXA c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che ZYPREXA contiene lattosio.

COME ASSUMERE ZYPREXA

Il suo medico le dirà quante compresse di ZYPREXA deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di ZYPREXA da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di ZYPREXA una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di ZYPREXA per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con ZYPREXA per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

ZYPREXA non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina)
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di ZYPREXA superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di ZYPREXA) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di ZYPREXA possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente ZYPREXA può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di ZYPREXA le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^{0} χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Österreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA COMPRESSE 10 mg (OLANZAPINA)

INFORMAZIONI GENERALI

Legga attentamente queste informazioni prima di iniziare ad assumere il farmaco. Questo foglio illustrativo contiene importanti informazioni su ZYPREXA. Se ha dei dubbi o qualcosa non le risulta chiaro, si rivolga al suo medico o al farmacista. Conservi queste istruzioni fino a quando non ha finito il suo farmaco, nel caso desiderasse leggerle di nuovo.
Ricordi che questo farmaco deve essere assunto esclusivamente dalla persona a cui é stato prescritto. Non lo dia mai a nessun altro.

CHE COSA CONTIENE ZYPREXA?

Ogni compressa di ZYPREXA contiene 10 mg del principio attivo OLANZAPINA.
ZYPREXA compresse contiene inoltre i seguenti eccipienti: lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), macrogol, cera carnauba, polisorbato 80 e colorante indigo carmine (E132).

FORMULAZIONE

Le compresse rivestite di ZYPREXA da 10 mg sono bianche. Esse sono disponibili in flaconi, ciascuno contenente 100 compresse.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

ZYPREXA fa parte di un gruppo di farmaci detti antipsicotici.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Olanda..
ZYPREXA è prodotto da: Eli Lilly and Company, Kingsclere Rd, Basingstoke, Regno Unito.

PER COSA VIENE USATO ZYPREXA?

ZYPREXA viene usato per curare una malattia con sintomi come udire, vedere o sentire cose che non esistono, convinzioni errate, sospettosità ingiustificata e ritiro sociale. Le persone che presentano questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose o tese.

SITUAZIONI IN CUI NON SI DEVE ASSUMERE ZYPREXA

Non deve assumere ZYPREXA se in passato ha avuto una reazione allergica a ZYPREXA o a uno qualunque dei componenti elencati nel paragrafo "Che cosa contiene ZYPREXA". Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso, gonfiore alle labbra, respiro affannoso. Se le è accaduto questo, lo riferisca al suo medico.Se le è stato riconosciuto in precedenza un glaucoma ad angolo chiuso, non deve assumere ZYPREXA.

PRECAUZIONI PER L'USO

Farmaci di questo tipo possono provocare movimenti inusuali soprattutto del viso e della lingua; se ciò accade mentre sta assumendo ZYPREXA, ne parli con il suo medico.

Molto raramente farmaci di questo tipo possono causare febbre, respiro accelerato, sudorazione, rigidità muscolare e stato confusionale o sonnolenza. Se questo accade, sospenda l'assunzione del farmaco e consulti subito il suo medico.

Se soffre di una qualsiasi delle seguenti malattie, informi il suo medico prima di assumere ZYPREXA:

- Malattie del fegato o dei reni
- Morbo di Parkinson
- Epilessia
- Problemi alla prostata
- Blocco Intestinale (Ileo paralitico)
- Malattie del sangue

Come precauzione da seguire di routine, se ha più di 65 anni si faccia controllare periodicamente la pressione sanguigna dal suo medico.

INTERAZIONI

Informi sempre il suo medico se sta assumendo altri farmaci perchè la loro assunzione contemporanea potrebbe risultare dannosa. L'associazione di ZYPREXA con i seguenti farmaci potrebbe farla sentire confuso: farmaci per l'ansia o per aiutarla a dormire (tranquillanti), antidepressivi. Durante il trattamento con ZYPREXA assuma altri farmaci solo con l'autorizzazione del suo medico.

Inoltre, prima di assumere ZYPREXA, informi il suo medico se sta prendendo medicine per il morbo di Parkinson.

Alcool: Non beva alcolici durante il trattamento con ZYPREXA poiché l'assunzione contemporanea di ZYPREXA ed alcool potrebbe provocarle sonnolenza.

AVVERTENZE

Gravidanza ed allattamento:
Informi il suo medico se sta aspettando un bambino, se ritiene di essere in stato interessante o se sta programmando una gravidanza. Non deve assumere questo farmaco durante l'allattamento. Non deve assumere questo farmaco durante la gravidanza, a meno che non ne abbia prima discusso con il suo medico.
Guida di veicoli ed uso di macchinari:
Quando assume ZYPREXA c'è il rischio di sonnolenza. Se questo si verifica, non guidi o non usi macchinari ed informi il suo medico.

I pazienti che non possono assumere lattosio, tengano presente che ZYPREXA contiene lattosio.

COME ASSUMERE ZYPREXA

Il suo medico le dirà quante compresse di ZYPREXA deve assumere, e per quanto tempo deve continuare a prenderle. La dose di ZYPREXA da assumere varia da 5 a 20 mg al giorno. Legga sempre l'etichetta sulla confezione della sua medicina.

Deve assumere le compresse di ZYPREXA una volta al giorno, seguendo le istruzioni del suo medico. Cerchi di assumere le sue compresse sempre alla stessa ora. Non ha importanza se le assume a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Deglutisca la compressa di ZYPREXA per intero, con l'aiuto di un po' di acqua.

Non interrompa la cura appena comincia a sentirsi meglio. E' importante continuare la cura con ZYPREXA per tutto il tempo che il suo medico ritiene necessario.

ZYPREXA non è indicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Mancata assunzione di dosi (Cosa deve fare se dimentica di assumere la sua medicina)
Se dimentica di assumere la sua medicina all'ora solita, la prenda appena se ne ricorda, ma non ne prenda due dosi in un giorno.

Sovradosaggio
Nel caso le accadesse di assumere un numero di compresse di ZYPREXA superiore a quello che il suo medico le ha prescritto (o se qualcun altro ha ingerito le sue compresse di ZYPREXA) si metta immediatamente in contatto con il suo medico o con l'ospedale. Mostri al medico la sua scatola di compresse.

INFORMAZIONI SUI POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi di ZYPREXA possono comprendere sonnolenza, tendenza ad ingrassare, vertigine, sensazione di aumento della fame, ritenzione di acqua, stitichezza, bocca secca, irrequietezza, movimenti inusuali, tremore e rigidità.

In qualche individuo può verificarsi vertigine nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente alzandosi in piedi da una posizione sdraiata o seduta. Questi sintomi di solito regrediscono spontaneamente; se questo non accade, informi il suo medico.

Raramente ZYPREXA può causare un'eruzione cutanea o una maggiore sensibilità alla luce solare.

Dopo un uso prolungato con farmaci di questo tipo, in alcune donne possono verificarsi secrezione lattea e scomparsa o irregolarità del ciclo mestruale. In caso di persistenza di questi sintomi, informi il suo medico.

Se l'assunzione di ZYPREXA le provoca la comparsa di un qualsiasi altro effetto, informi il suo medico o un farmacista.

DATA DI SCADENZA

La data di scadenza di questo farmaco é stampata sull'etichetta della confezione. Non assuma la medicina dopo questa data.

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE

ZYPREXA è sensibile alla luce e deve essere conservato nella sua confezione originale a temperatura ambiente, in un luogo asciutto ed al riparo della luce diretta.

Riconsegni al farmacista tutto il farmaco non utilizzato.

I FARMACI DEVONO ESSERE CONSERVATI AL DI FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Per qualsiasi informazione su questa specialità medicinale, rivolgersi al rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.
Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230
Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^0 χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: 6294600.
España: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 663 50 00.
France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (01) 49 11 34 34
Ireland: Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd, 44 Fitzwilliam Place, Dublin 2, Republic of Ireland. Tel: 353 1 6614377
Italia: Eli Lilly Italia SpA, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571
Luxembourg: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.
Nederland: Eli Lilly Nederland B..V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800
Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.
Portugal: Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600
Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16, 01641 Vanda. Tel: (09)-85 45 250.
Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 6199450.
United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd., Dextra-Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

98A7485

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(1651458/1) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

- **presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1997

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1997
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1997 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1997

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:
- annuale ... L. 440.000
- semestrale ... L. 250.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale ... L. 360.000
- semestrale ... L. 200.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i soli provvedimenti non legislativi:
- annuale ... L. 100.000
- semestrale ... L. 60.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale ... L. 92.500
- semestrale ... L. 60.500

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale ... L. 236.000
- semestrale ... L. 130.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale ... L. 92.000
- semestrale ... L. 59.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale ... L. 231.000
- semestrale ... L. 126.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:
- annuale ... L. 950.000
- semestrale ... L. 514.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso tipo A2):
- annuale ... L. 850.000
- semestrale ... L. 450.000

Integrando con la somma di L. 125.000 *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1997.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale Concorsi ed esami*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	140.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	91.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1997
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	410.000
Abbonamento semestrale	L.	245.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082146/85082189